
**Untersuchungen zum Tumorvorkommen
beim langzeitüberlebenden Hund (Beagle)
nach Ganzkörperbestrahlung
und Knochenmarktransplantation**

Ulrich Barz

Disbui. München

1989

Aus dem Institut für Pathologie
der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, Neuherberg
Direktor: Prof. Dr. W. Gössner

eingereicht über das Institut für Tierpathologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Vorstand: Prof. Dr. W. Hermanns

UNTERSUCHUNGEN ZUM TUMORVORKOMMEN BEIM LANGZEITÜBERLEBENDEN
HUND (BEAGLE) NACH GANZKÖRPERBESTRAHLUNG UND KNOCHENMARK-
TRANSPLANTATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

eingereicht von
Ulrich Barz
aus Bramsche

München 1988

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Univ.-Prof. Dr. W. Hermanns

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Dr. habil. U. Matis

Tag der Promotion: 24. Februar 1989

Inhalt

	Seite
1. Einleitung	5
2. Literatur	8
2.1. Strahlenkarzinogenese	8
2.2. Fraktionierung und Protrahierung der Bestrahlung	15
2.2.1. Allgemeine biol.-physikalische Grundlagen	15
2.2.2. Fraktionierungs- u. Protrahierungsversuche beim Hund mit anschl.Knochenmarktransplantation	19
2.3. Anwendungsgebiete der Knochenmarktransplantation und Terminologie	22
2.4. Ganzkörperbestrahlung und Langzeitauswirkungen beim Menschen	25
2.5. Ganzkörperbestrahlung und Langzeitauswirkungen beim Hund	32
2.6. Ganzkörperbestrahlung und Langzeitauswirkungen beim Affen	37
Eigene Untersuchungen	
3. Material und Methoden	40
3.1. Versuchstiere und Versuchsgruppen	40
3.2. Gewinnung hämatopoetischer Zellen	49

	Seite
3.3. Ganzkörperbestrahlung und Dosimetrie	49
3.4. Knochenmarktransplantation	55
3.5. Untersuchung und Behandlung der Versuchstiere	55
3.6. Biopsien, Sektionen und histologische Untersuchungen	57
3.7. Nomenklatur und Klassifikation der Tumoren und tumorartigen Veränderungen	58
3.8. Verzeichnis der Abkürzungen	59
4. Eigene Ergebnisse unter Einbeziehung der Angaben in der Literatur mit Diskussion	60
4.1. Tumoren, tumorartige Veränderungen und Todesursachen bei bestrahlten Langzeitüberlebenden und unbehandelten Referenzhunden	60
4.1.1. Versuchshunde	60
4.1.2. Kontrolltiere	72
4.1.2.1. GSF - Kontrolltiere	72
4.1.2.2. LMU und JLU - Kontrolltiere	77
4.1.3. Todesursachen bei Versuchs- und Kontrollhunden	81
4.2. Tumorzinzidenz nach GKB und KMT bei untersuchten Versuchshunden im Vergleich zu unbehandelten Kontrollhunden	83
4.3. Tumorspektrum ganzkörperbestrahlter Hunde im Vergleich zu unbehandelten Referenzhunden	92
4.4. Einfluß der Bestrahlungsdosis und der Applikationsart auf die Tumorzinzidenz bei Versuchshunden	99

4.4.1. Einfluß der Bestrahlungsgesamtdosis auf die Zeitspannen zwischen Bestrahlung und Diagnose von Tumoren und tumorartigen Veränderungen bei Versuchshunden	99
4.4.2. Einfluß der Strahlendosis und der Applikations- art auf die Inzidenz von Tumoren und tumorarti- gen Veränderungen bei Versuchshunden	104
4.4.3. Einfluß des Bestrahlungszeitraumes auf die Tumorinzidenz bei Versuchshunden	110
4.5. Latenzzeiten zwischen Geburt und Tumordiagnose und zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose und mögliche Geschlechtsdispositionen	112
4.5.1. Latenzzeiten bei Tumoren des Haemató- poetischen Systems	112
4.5.1.1. Milz	112
4.5.1.2. Leukose und Lymphosarkomatose	114
4.5.2. Latenzzeiten bei Tumoren des Blutgefäßsystems	117
4.5.3. Latenzzeiten bei Tumoren der Lunge	119
4.5.4. Latenzzeiten bei Tumoren der Verdauungsorgane	122
4.5.4.1. Mund- und Rachenhöhle	122
4.5.4.2. Magen und Darm	124
4.5.5. Latenzzeiten bei Tumoren der Leber und der Gallenwege	126
4.5.6. Latenzzeiten bei Tumoren des Pankreas (exokrin und endokrin)	128
4.5.7. Latenzzeiten bei Tumoren der Harnorgane	129
4.5.8. Latenzzeiten bei Tumoren der männlichen Geschlechtsorgane	131

	Seite
4.5.8.1. Hoden	131
4.5.8.2. Prostata	133
4.5.9. Latenzzeiten bei Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane	134
4.5.9.1. Mamma	135
4.5.9.2. Ovarien, Uterus und Zervix	138
4.5.10. Latenzzeiten bei Tumoren des Nervensystems	139
4.5.11. Latenzzeiten bei Tumoren der Organe mit innerer Sekretion	140
4.5.11.1. Hypophyse	140
4.5.11.2. Nebenniere	141
4.5.11.3. Schilddrüse	143
4.5.12. Latenzzeiten bei Tumoren der Haut und der Perianaldrüsen	144
4.5.13. Latenzzeiten bei Tumoren des Brust- und Bauchfelles	147
4.5.14. Zusammenfassung	149
4.6. Einfluß des Hundealters zum Zeitpunkt der Bestrahlung auf die Tumorgenese	150
5. Zusammenfassung	156
Summary	161
6. Literatur	165

1. Einleitung

Grundlegende Kenntnisse über karzinogene Strahlenwirkungen sind auch in der Veterinärmedizin erforderlich. Schädigende Wirkungen energiereicher Strahlen durch therapeutische oder diagnostische Nutzung sind bei Haustieren zwar auf wenige Einzelfälle beschränkt, könnten jedoch durch die steigende Anzahl der Röntgenuntersuchungen in Zukunft vermehrt auftreten. Hinzu kommen Gefährdungen, die durch technische oder militärische Anwendung der Kernenergie bedingt sind.

Weit wichtiger sind jedoch die nach langer Zeit auftretenden Strahlenwirkungen beim Menschen.

Seit 1975 werden am Institut für Immunologie und am Institut für klinische Hämatologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung in München, Neuherberg, Versuche zur Knochenmarktransplantation (KMT) nach Ganzkörperbestrahlung (GKB) und kombinierter Konditionierung (GKB + Zytostatika) beim Beagle unternommen.

Die GKB von Hunden als eine Konditionierung zur KMT dient in erster Linie der Erprobung der Therapie schwerer Blutkrankheiten beim Menschen und wird in vergleichbarer Weise klinisch angewandt (KOLB et al., 1982).

Berichte über ein erhöhtes Tumorrisiko nach GKB als Konditionierung zur KMT liegen für Hund, Affe und kleine Labortiere vor.

Unter dem Eindruck, daß bei den die experimentelle KMT



lange Zeit (mindestens 6 Monate) überlebenden Hunden der Lebensendpunkt immer häufiger durch eine Tumorerkrankung markiert ist, werden in der hier vorliegenden Arbeit - im Vergleich mit der einschlägigen Literatur - folgende Fragen untersucht:

1. Ist die Tumorzinzidenz nach GKB und KMT beim langzeitüberlebenden Hund (Beagle) im Vergleich zu unbehandelten Hunden erhöht?
2. Gibt es Unterschiede im Tumorspektrum (Tumortart u.-lokalisation) zwischen bestrahlten und unbestrahlten Hunden?
3. Besteht ein Einfluß der Strahlendosis und der Strahlenapplikation (einmalige oder fraktionierte Bestrahlung) auf die Entstehung von Tumoren?
4. Welche Latenzzeit verstreicht zwischen Geburt und zwischen letzter Bestrahlung und dem Auftreten des/der ersten Tumors/Tumoren?
5. Existiert ein Einfluß des zum Zeitpunkt der GKB vorliegenden Hundalters auf die Tumorzinzidenz?

Die langfristigen Untersuchungen am Hund tragen, bezüglich Dosis, Behandlungsdauer und Fraktionierung, wesentlich zur Planung der GKB beim Humanpatienten bei. Die beim Hund erprobte GKB wird auch beim Menschen angewendet. Beim Menschen wurde bislang keine erhöhte Tumorzinzidenz nach GKB beobachtet, da die Anzahl der Patienten, die bereits 10 Jahre überlebt haben, noch sehr gering ist. Während Steri-

lität, Minderwuchs und Kataraktbildung vielfach noch in Kauf genommen werden, belastet die Häufigkeit chronischer Lungenerkrankungen und die Möglichkeit der Entstehung von Zweittumoren die breitere Anwendung der Behandlungsmethode erheblich (KOLB, persönliche Mitteilung).

2. Literatur

2.1. Strahlenkarzinogenese

Die biologischen Aspekte der Strahlenkarzinogenese wurden ausführlicher untersucht als die Karzinogenese durch irgend eine andere physikalische oder chemische Ursache (UPTON, 1975).

Erste Berichte über die karzinogene Wirkung von Strahlen stammen vom Anfang dieses Jahrhunderts, kurz nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen, nachdem bei Physikern und Radiologen gehäuft Hautkarzinome auftraten (v. FRIEBEN, 1902). Die erste Dokumentation eines durch wiederholte Röntgenbestrahlung entwickelten Hautsarkoms bei einem Tier folgte wenige Jahre später (MARIE et al., 1910, 1912).

In den folgenden Jahrzehnten bis zum heutigen Tag wurden daraufhin die Strahlenkarzinogenese und wichtige Aspekte der Strahlenbiologie und des Metabolismus der Radionuklide bei Labortieren fast jeder Spezies und zu fast jedem Zeitpunkt der biologischen Entwicklung untersucht (UPTON, 1975).

Neoplasien können durch Strahlung beim Menschen in praktisch allen Geweben (eine der wenigen Ausnahmen ist z.B. die Linse) induziert werden, aber es überwiegen gewisse Tumortypen bei der strahleninduzierten Karzinogenese: Leukämie (BEEBE et al., 1978; JABLON, 1975; ROSSI u. KELLERER, 1974; UNSCEAR, 1977), Schilddrüsenkrebs (BEEBE u. KATO, 1975;

CONRAD et al., 1970; HEMPELMAN, 1968; MODAN et al., 1974; NAS-NRC, 1972; POCHIN, 1976), Brustkrebs (BEEBE u. KATO, 1975; BOICE et al., 1978; ROSSI u. KELLERER, 1974; UNSCEAR, 1977), Lungenkrebs (ARCHER, 1977; ARCHER u. WAGONER, 1973; NAS-NRC, 1972; UNSCEAR, 1977) und Knochenkrebs (BEEBE et al. 1978; MARSCHALL u. GROER, 1977; UNSCEAR, 1977).

Generell gilt auch heute noch das von BERGONIE u. TRIBONDEAU schon 1906 formulierte Grundgesetz der zellulären Strahlenpathologie: Die Strahlenempfindlichkeit einer Zelle ist proportional zu ihrer Teilungsaktivität und umgekehrt proportional zu ihrem Differenzierungsgrad.

Initiation und Transformation

Der genaue Entstehungsmechanismus der strahleninduzierten Tumoren (wie auch der durch andere Agentien induzierter Tumoren) ist bis heute unbekannt. Es wurden verschiedene Theorien vorgeschlagen, unter anderem DNA-Schädigung (SETLOW u. HART, 1975), Virusaktivierung (KLEIN, 1975; UPTON, 1975), DNA-Reparaturvorgänge (RADMAN, 1975) und Immunsuppression (v. BEKKUM, 1975).

Der bis heute beste Beweis wurde in dem Experiment von SETLOW u. HART (1975) erbracht, in dem gezeigt wurde, daß tatsächlich ein kausaler Zusammenhang zwischen DNA-Schädigung (durch ultraviolette Strahlung induziertes Thymin-Dimer) und erhöhter Tumorinzidenz bei Fischen besteht.

Diese Ergebnisse untermauern zwar die Tatsache, daß DNA-Schädigung eine Möglichkeit ist, um z.B. durch UV-Licht Tumoren zu induzieren, schließen aber andere mögliche Mechanismen nicht aus.

Auch existieren verschiedene Ansichten darüber, ob auf der Stufe der „Tumorinitiation“, das ist der Zeitpunkt, an dem es zu Interaktionen zwischen chemischen oder physikalischen Karzinogenen und Zellen kommt, die Schädigung einer einzigen Zelle zur späteren Tumorentstehung ausreicht, oder ob mehrere Zellen geschädigt werden müssen (ROSSI u. KELLERER, 1974; UNSCEAR, 1977+1986). Man nimmt an, daß verschiedene Faktoren am Anfang der Karzinogenese zusammenspielen. Als erstes Ereignis kommt es zu einer Interaktion zwischen DNA und durch Strahlung entstandenen Radikalen des Wassers (indirekte Strahlenwirkung). Ebenso ist aber auch eine direkte Strahlenwirkung durch Interaktionen zwischen DNA und Strahlenquanten möglich. Die dadurch entstehenden Zwischenprodukte sind makromolekulare Radikale, die sich durch Reparatur, durch permanente Strukturveränderung oder durch Reaktionen mit anderen Molekülen des biologischen Systems stabilisieren können. Dabei unterstreichen zwei wichtige experimentelle Beweise die Rolle des ersten DNA-Schadens:

1. Strahlung wirkt hochgradig mutagen, und 2. Strahlung ist in der Lage Reparaturvorgänge zu aktivieren (UNSCEAR, 1977, RATANEN, 1977). Es gibt viele Beweise, die zeigen, daß die „Initiation“ ein stochastisches Phänomen ist, das den Re-

geln der physikalischen Interaktionen zwischen Strahlenquanten und DNA gehorcht (KELLERER u. ROSSI, 1975).

Als nächste wichtige Stufe der Strahlenkarzinogenese folgt die der „Promotion/Selektion“.

Bei verschiedenen Tumortypen wurde gezeigt, daß gewisse Agentien bei „initiierten Zellpopulationen“ eine vermehrte Tumorbildung fördern können. Die Beispiele beinhalten sowohl xenobiotische Fördersubstanzen wie z.B. Krotonöl (Haut), als auch physiologische Fördersubstanzen wie z.B. Prolaktin (Mamma) (FURTH, 1975).

Ebenso kommt es auf dieser Tumorentwicklungsstufe zu einem bevorzugten Wachstum von Zellsubpopulationen durch „Selektion“. Das Endprodukt dieser zwei aufeinanderfolgenden Stufen ist eine „präneoplastische Läsion“ (GOULD, 1984).

In Versuchen wurden bereits in einigen Geweben derartige Läsionen identifiziert (BORECK, 1976).

In den darauf folgenden Ereignisserien können sich die Zellen solcher Läsionen zu einem manifesten Tumor entwickeln. Diese Stufe wird dann als „Progression“ bezeichnet (GOULD, 1984).

Von anderen Autoren werden die Stufen der „Promotion/Selektion“ und die der „Progression“ auch unter dem Begriff „Transformation“ zusammengefaßt.

BORECK (1976) analysierte die Eigenschaften transformierter Zellen und zeigte, daß sie sich in vieler Hinsicht von nichttransformierten Kontrollzellen unterschieden. Daraus

folgt, daß für eine „Transformation“ Zellteilungen nötig sind und zwar mindestens zwei oder drei Mitosen (KLEIN, 1975). Dies erklärt auch die höhere Bereitschaft sich schnell teilender Zellen zur Tumorbildung. In vitro werden bereits nach wenigen Stunden typische Transformationsveränderungen an den Zellen gefunden (BORECK, 1976). Im Falle der malignen Transformation müssen überraschend wenig Zellen geschädigt werden, um einen Tumor zu bilden. Die Möglichkeit eines einzigen Elektrons eine Knochenmarkzelle mit einer Gesamtdosis von 2 Gy zu treffen beträgt ungefähr 10^{-14} , aber diese Dosis reicht durchaus aus, um Leukämie zu verursachen (MOLE, 1975).

Latenzzeiten

Die Latenzzeiten bei strahleninduzierten Tumoren variieren beim Menschen, ausgenommen im Fall der Leukämie, von 10 bis zu 40 Jahren. Für den gleichen Tumor wurden z.B. in der japanischen Bevölkerung verschiedene Latenzzeiten gefunden (NAS-NRC, 1972; UNSCEAR, 1977). Für Leukämie wurden die ersten Inzidenzanstiege 5 Jahre nach Bestrahlung beobachtet, dagegen liegen die durchschnittlichen Latenzzeiten für solide Tumoren mit bis zu 40 Jahren weit höher (UNSCEAR, 1977; BEEBE et al., 1978).

Aber experimentelle Daten bezüglich der tatsächlichen Latenzzeit zwischen „Initiation“ und „Transformation“ und

der klinischen Latenzzeit, die die Zeit des Wachstums eines Tumors bis zu seiner Diagnose beinhaltet, gibt es nicht.

Zu viele verschiedene Wirts- und Umweltfaktoren können die Tumorentstehung beschleunigen, wie z.B. das Alter, der hormonelle Status, die Zellteilungsrate, mechanische Irritationen und chemische Agentien (MOLE, 1975; MILLER u. MILLER, 1975).

Dosis-Wirkungsbeziehungen

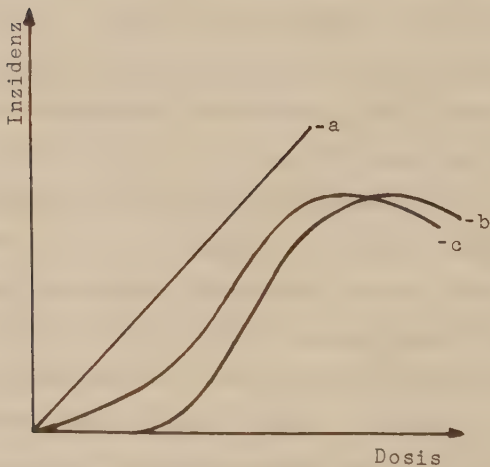
Es wurden verschiedene Formen von Dosis- Wirkungsbeziehungen bei strahleninduzierten Tumoren vorgeschlagen (Abb. 1) (BROWN, 1976, 1977; UNSCEAR, 1972, 1977, 1986).

Die gebräuchlichste Dosiswirkungsbeziehung, die man aus experimentellen Karzinogenesestudien erhält, ist linear mit einer mehr oder weniger linearen Komponente bei niedrigen Dosen und einem kurvilinearen Teil im Bereich hoher Dosen. Die Neigung und Form der Kurve wird von mehreren Faktoren beeinflusst, wie der Dosisleistung und dem linearen Energietransfer (LET) (ROSSI u. KELLERER, 1974), dem Zelltyp (UNSCEAR, 1977) und der Spezies des Objekts (STORER, 1975).

Auf der Basis experimenteller Studien, die viele verschiedene Bestrahlungsarten und daraus resultierende Tumorarten beinhalteten (UNSCEAR, 1977; UPTON, 1977), scheinen die Dosiswirkungskurven für Bestrahlung mit hohem LET und mit niedrigem LET nicht identisch zu sein. Es wird weitgehend

angenommen, daß das Risiko bei Bestrahlung mit hohem LET linear mit steigender Dosis zunimmt (UPTON, 1977; ROSSI u. KELLERER, 1974; UNSCEAR, 1977, 1986), dagegen weichen die Ergebnisse, die die Form der Dosiswirkungskurve bei niedrigem LET und bei geringen Dosen betreffen, hiervon deutlich ab (UNSCEAR, 1986).

Abb. 1: Dosis-Wirkungskurven für strahleninduzierte Tumoren
(a) lineare Hypothese (UNSCEAR, 1977), (b) nicht-lineare Schwellenhypothese (ROSSI u. KELLERER, 1974), (c) kurvilineare Hypothese ohne Schwellenwert (BROWN, 1977).



2.2. Fraktionierung und Protrahierung der Bestrahlung

2.2.1. Allgemeine biologisch-physikalische Grundlagen

Ionisierende Bestrahlung wirkt je nach Dosis und Einwirkungszeit verschieden auf den Säugetierorganismus. Hohe Strahlenintensitäten sind bei kurzer Einwirkungsdauer grundsätzlich gefährlicher als eine langdauernde Bestrahlung mit geringer Dosis. Auch bestehen starke Unterschiede zwischen Ganzkörperbestrahlung und lokaler Bestrahlung (STÜNZI u. WEISS, 1982).

Eine Ganzkörperbestrahlung mit 6 Gy wirkt bei Mensch und Haussäuger im allgemeinen lethal, eine lokale gleich starke Röntgenbestrahlung einer kleinen Hautfläche hingegen führt lediglich zu einer vorübergehenden Hautrötung (STÜNZI u. WEISS, 1982).

Untersuchungen an Nagern und Primaten, ebenso einzelne Beobachtungen beim Menschen, haben gezeigt, daß man drei verschiedene Strahlensyndrome unterscheiden kann: Ein zerebrales, ein gastrointestinales und ein hämoopoetisches Syndrom oder Knochenmarksyndrom, (CRONKITE u. BOND, 1960).

Strahlendosen über 120 Gy führen innerhalb von 48 h durch irreversible Schädigung des ZNS zum Tod (STORB, 1977).

Im Bereich zwischen 15 u. 120 Gy kommt es zum „Gastrointestinalen Syndrom“. Durch Zerstörung des Epithels des Verdauungstraktes kommt es infolge von Resorptionsstörungen,

Flüssigkeits-, Eiweiß- und Elektrolytverlusten zum Tod nach 4 bis 6 Tagen (STORB, 1977).

Ganzkörperbestrahlungen zwischen 3 und 15 Gy führen innerhalb von Tagen bis zu 3 Wochen zum „hämopoetischen Syndrom“ oder „Knochenmarktod“. Durch die Zerstörung der blutbildenden Elemente führen Infektionen und Blutungen direkt zum Tod (CRONKITE u. BOND, 1960).

Die Lethaldosis beträgt beim Menschen bei einmaliger Bestrahlung $0.1-0.15 \text{ Ckg}^{-1}$ (400-600 R), beim Esel etwa 0.15 Ckg^{-1} (600 R), beim Hund $0.07-0.11 \text{ Ckg}^{-1}$ (300-450 R), beim Affen und der Maus $0.10-0.15 \text{ Ckg}^{-1}$ (400-600 R), beim Meer-schweinchen $0.04-0.10 \text{ Ckg}^{-1}$ (175-400 R) und beim Kaninchen und Hamster $0.19-0.21 \text{ Ckg}^{-1}$ (750-825 R) (STÜNZI u. WEISS, 1982; STORB, 1977).

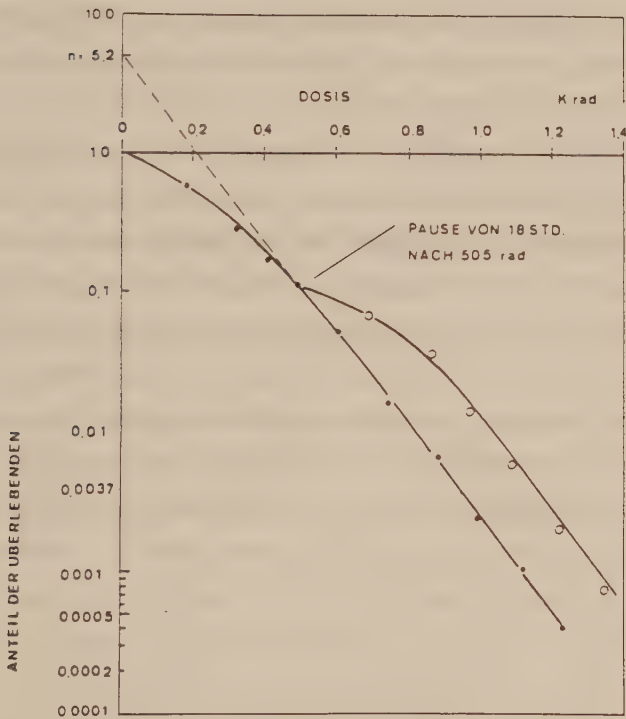
Die Hauptursache der meisten akuten Strahlenschäden ist die Inaktivierung proliferationsfähiger Zellen (Mitosehemmung, Zelltod). Alle Organismen verfügen aber, solange sie durch die Bestrahlung nicht inaktiviert, sondern nur sublethal vorgeschädigt wurden, auch über die Fähigkeit Schäden in begrenztem Umfang zu reparieren.

Für Säugetierzellen ergeben sich nach Bestrahlung mit lokker ionisierenden Strahlen in vitro entsprechende Dosis-effektkurven, die in der halblogarithmischen Darstellung (Abb. 2) mit einer Neigung („Schulter“) beginnen. Bei höheren Dosen nimmt die Neigung zu (abnehmende Strahlenresistenz) und geht schließlich in einen konstanten Wert (Kurvengerade)

über (PUCK u. MARCUS, 1956).

Abb. 2: Dosisleistungskurven für isolierte Säugetierzellen
(chinesischer Hamster) in vitro:

- bei einmaliger Bestrahlung
- bei fraktionierter Bestrahlung (Erstdosis 505 rad)



Nach ELKIND u. SUTTON, 1960

Unter „Fraktionierung“ der Bestrahlung versteht man die Applikation einer Strahlendosis in mehreren Fraktionen mit dazwischenliegenden Pausen ohne Bestrahlung. Dadurch ergibt sich nach einem Intervall von mehreren Stunden eine erneute „Schulter“ (Abb. 2) in der Dosiswirkungskurve der 2. Dosisfraktion (ELKIND u. SUTTON, 1960).

Da sich dieser Vorgang bei jeder neuen Fraktion wiederholt, wird die Wirkung einer gegebenen Gesamtdosis um so geringer, je stärker die Dosis in Einzelfraktionen unterteilt ist (ALPER et al., 1969).

Bei einer Verminderung der Dosisleistung, der sog. „Protrahierung“, kann eine Erholung auch unter kontinuierlicher Strahlenexposition erfolgen, da es bereits während der Bestrahlung zu einer Regeneration kommt. Die sich ergebende Dosiswirkungskurve verläuft im allgemeinen um so flacher, je geringer die Dosis ist. Unter einer gewissen Dosisleistung (ca. 1×10^{-3} Gy/min) dürften nur noch die auf die irreversible Komponente zurückzuführenden Strahlenwirkungen den Verlauf der Dosiswirkungskurve bestimmen (HUG et al., 1966).

2.2.2. Fraktionierungs- u. Protrahierungsversuche beim Hund mit anschließender Knochenmarktransplantation

Erste Versuche über die hämatopoetischen Toxizitätswirkungen der GKB bei Beagle-Hunden wurden in der GSF von KOLB et al. (1979) mit Gesamtdosen von 2.5 Gy u. 4 Gy, mit Dosisleistungen von 55 u. 550 mGy/min und anschließender allogener KMT durchgeführt.

Neun Hunde, die mit 2.5 Gy, und 5 von 6 Hunden, die mit 4 Gy und einer Dosisleistung von 55 mGy/min bestrahlt wurden, überlebten, dagegen nur einer von 6 Hunden, die 4 Gy mit einer Dosisleistung von 550 mGy/min erhielten. Weiterhin wurden Versuche mit Ganzkörperbestrahlung und anschließender Infusion von Knochenmark durchgeführt, um Erkenntnisse über Bestrahlungstoleranzbereiche anderer Organe als des Knochenmarks zu erhalten.

16 Gy mit 550 mGy/min führten bei Hunden innerhalb von 4-6 Tagen zum Tod. Die gleiche Dosis wurde dagegen bei einer verminderten Dosisleistung von 55 mGy/min gut toleriert.

Danach wurden von KOLB et al. (1979) weitere Versuche unternommen, um mit einer Dosis von 24 Gy ohne schwere gastrointestinale Schäden zu bestrahlen, indem die Dosisleistung auf 5.0 mGy/min reduziert wurde. Es zeigte sich aber, daß die Überlebenschancen bei einer Gesamtdosis von 24 Gy bei Dosisleistungen von 5.0 mGy/min nicht besser waren als bei 55 mGy/min.

Nach diesen Protrahierungsversuchen studierten KOLB et al. (1979) verschiedene Fraktionierungsmodelle der GKB, indem sie zu der 12 Gy GKB am Tag -1 (Tag der KMT=Tag 0, davorliegende Tage werden mit einem - gekennzeichnet) Fraktionen von 6 Gy an verschiedenen Tagen davor gaben. Insgesamt wurden in dieser Versuchsreihe 4 verschiedene Bestrahlungsregime mit 24 Gy Gesamtdosis untersucht:

1. Täglich 6 Gy mit 55 mGy/min am Tag -2 und -3;
2. Bestrahlungszeitraum von 5 Tagen mit 6 Gy und 55 mGy/
/min am Tag -5 und -3;
3. Bestrahlungszeitraum von 5 Tagen mit 6 Gy und 5.0 mGy/
/min am Tag -5 und -3;
4. Bestrahlungszeitraum von 7 Tagen mit 6 Gy und 5.0 mGy/
/min am Tag -7 und -4
plus jeweils 12 Gy mit 55 mGy/min am Tag -1.

Bei allen Versuchen zeigte sich, daß es bei täglicher Bestrahlung bei der Mehrzahl der Hunde zu schweren gastrointestinalen Schäden mit anschließendem Tod kam. Fraktioniert bestrahlte Hunde überlebten dagegen ohne irreversible gastrointestinale Schäden (KOLB et al., 1979). Abschließend wurden 2 Hunde mit 30 Gy fraktioniert in einem Bestrahlungszeitraum von 7 Tagen bestrahlt, wobei sich beide schnell erholten.

Von BODENBERGER et al. (1980) wurde die Erholung des hämopoetischen Systems nach GKB mit 0.41 Ckg^{-1} (1600 R) als Einzeldosis und einer Reihe verschiedener Fraktionierungsregime mit einer Gesamtdosis von 0.61 Ckg^{-1} (2400 R) und

anschließender autologer KMT untersucht. Dabei ergab sich, daß eine GKB mit 0.61 Ckg^{-1} (2400 R) in 3 großen Fraktionen, über den Zeitraum einer Woche verteilt, gleichzusetzen ist mit mehr als 20 Gy (2000 rad) konventioneller Radiotherapie, die in multiplen täglichen Fraktionen über Wochen gegeben wird.

Zu dem gleichen Ergebnis bezüglich der Wirkung der Fraktionierung der Bestrahlung vor autologer KMT kommen auch DEEG et al.(1981). Sie berichten, daß bezüglich der akuten Toxizität bei Einzeldosis oder fraktionierter GKB nur fraktionierte bestrahlte Hunde gesunde Langzeitüberleber wurden. Dagegen starben die Hunde, die die Bestrahlung als Einzeldosis erhielten alle innerhalb von 7 Monaten nach der Bestrahlung.

Als zusammengefaßtes Ergebnis ihrer Versuche berichten KOLB et al.(1982) auch im Hinblick auf Humanpatienten mit bösartigen Knochenmarkerkrankungen, daß akute Strahlenschäden durch geringere Dosisleistungen von $23.7 \times 10^{-1} \text{ A/kg}$ vermindert werden können und GKB mit 18-20 Gy mit akzeptablen akuten und chronischen Strahlenschäden durchgeführt werden können, wenn mit niedrigen Dosisleistungen über 7 Tage fraktionierte und unter oraler Antibiose bestrahlt wird.

2.3. Anwendungsgebiete der KMT und Terminologie

Anwendungsgebiete

Die KMT dient dem Ersatz hämopoetischer Stammzellen. Sie ist daher bei verschiedenen Erkrankungen hämoretikulärer und lymphoretikulärer Gewebe, die vererbt, angeboren oder erworben sind, indiziert. Dazu gehören Fälle von gestörter Blutbildung, maligne entarteter Blutbildung, gestörtem Immunsystem, aber auch Strahlenunfälle. Auch kann nach THIERFELDER et al. (1980) durch die KMT eine wirkungsvolle, hochdosierte zytostatische Behandlung anderer maligner Erkrankungen ermöglicht werden, die ansonsten durch die Knochenmarktoxizität der Behandlung begrenzt ist.

Die gegenwärtige Anwendung der KMT beschränkt sich auf die drei Krankheitsbilder der schweren, kombinierten Immundefizienz, der Knochenmarkaplasie (aplastische Anämie) und akuter Leukämien (myeloische und lymphatische Leukämien). Weiterhin wird die Anwendung bei Strahlenunfällen, schweren Formen der Thalassämie, Sichelzellenanämie und soliden malignen Tumoren diskutiert (THIERFELDER u. KOLB, 1981).

Terminologie

Um Verwirrung zu vermeiden, werden hier kurz einige Begriffe von im Zusammenhang mit der KMT gebräuchlichen Bezeich-

nungen erläutert:

Ein „syngenes“ Transplantat wird zwischen genetisch identischen Individuen, wie z.B. eineiigen Zwillingen beim Menschen, ausgetauscht. Dadurch ist die Gefahr einer Graft versus Host-Reaktion (GvH-Reaktion) oder einer Abstoßung des Knochenmarks durch den Empfänger (Host versus Graft-Reaktion) ausgeschlossen.

Bei „autologer“ KMT wird das eigene Knochenmark, das vorher entnommen wurde, reinjiziert.

Bei „allogener“ (homologer) KMT erfolgt die Übertragung zwischen Individuen unterschiedlichen genetischen Ursprungs aber innerhalb der gleichen Spezies. Hierbei besteht die Gefahr der GvH-Reaktion oder der Abstoßung des Knochenmarks durch den Wirt (HvG-Reaktion).

Ein „xenogenes“ (heterologes) Transplantat wird zwischen Individuen unterschiedlicher Spezies übertragen.

Eine „Chimäre“ ist ein Individuum, das lebende Zellen eines genetisch von ihm verschiedenen Spenders enthält. Im Falle der KMT besteht das hämopoetische System der Chimäre entweder vollständig aus Spenderzellen, oder es stellt eine Mischung von Spender- und Empfängerzellen dar (FLOERSHEIM u. STORB, 1974).

Wegen der Komplexität des Themas „Knochenmarktransplantation“ und da sie als solche nicht Thema der vorliegenden Arbeit ist, wurden in diesem Abschnitt nur kurz einige Anwen-

ungsgebiete erwähnt und einige gebräuchliche Fachausdrücke erklärt. Für genauere Informationen wird auf die einschlägige humanmedizinische Literatur zu diesem Thema hingewiesen (z.B. BEGEMANN, 1986; PICHLMAYR, 1981; THIERFELDER et al., 1980; v.BEKKUM u. LÖWENBERG, 1985).

2.4. Ganzkörperbestrahlung und Langzeitauswirkungen beim Menschen

Kenntnisse über das Auftreten somatischer Strahlenspät Schäden beim Menschen basieren auf Beobachtungen an einzelnen Personengruppen, die relativ hohen Dosen ausgesetzt waren. An erster Stelle sind hier die Überlebenden der Atombombenexplosionen von Hiroshima und Nagasaki zu nennen, die bei der Explosion kurzzeitig einer Ganzkörperbestrahlung durch Gammastrahlen (Nagasaki) und Neutronen (überwiegender Anteil in Hiroshima) ausgesetzt waren. Ferner liegen Untersuchungen an einigen wesentlich kleineren Personengruppen vor, die entweder aus medizinischen Gründen mit relativ hohen Dosen ionisierender Strahlung behandelt oder im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit einer zu hohen Strahlenbelastung ausgesetzt waren.

Zu dem aus medizinischen Gründen mit ionisierenden Strahlen behandelten Personenkreis gehören z.B. Patienten mit Wirbelsäulenversteifung (Morbus Bechterew), die mit Röntgenstrahlen behandelt wurden. Bei den beruflich strahlengeschädigten Personen sind vor allem die Bergarbeiter in einigen Uran- und Flußspat-Grubenrevieren mit hohem Radon-gehalt der Grubenluft zu nennen, sowie die Uhrzifferblattmalerinnen, die früher mit radiumhaltigen Farben Leuchtziffern auf Uhren auftrugen und beim Anfeuchten der Pinsel mit der Zunge Radium (^{226}Ra) inkorporierten.

Früher nahm man an, daß der weitaus dominierende Spätschaden bei einer Ganzkörperbestrahlung die durch die Bestrahlung der blutbildenden Organe hervorgerufene Leukämie sei (UNSCEAR, 1962).

Aufgrund der Auswertung epidemiologischer Erhebungen an den Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki, sowie an den oben genannten Patienten, die aus therapeutischen Gründen mit hohen Dosen von Röntgenstrahlen behandelt wurden, gilt diese Ansicht seit langem als überholt.

Nach einer Ganzkörperbestrahlung tritt auch in anderen Organen Strahlenkrebs auf (UNSCEAR, 1972, 1977, 1986; NAS-NRC, 1972, 1980). Die Ursache für diese verspätete Erkenntnis sind die mit 20-40 Jahren relativ langen Latenzzeiten dieser Tumoren im Vergleich zur Leukämie (UNSCEAR, 1977, 1986; BEEBE et al., 1978).

Atombombenüberlebende von Hiroshima und Nagasaki

Die statistisch am besten gesicherten Daten über das Krebs- und Leukämierisiko nach GKB des Menschen stammen zweifellos von den Atombombenüberlebenden dieser beiden japanischen Städte, da es sich hierbei um eine relativ große und sehr sorgfältig über viele Jahre überwachte Population handelt. Bisher wurden zahlreiche Studien über die Mortalität der Atombombenüberlebenden veröffentlicht (BEEBE et al., 1962; JABLON et al., 1964; JABLON et al., 1965; ISHIDA u. JABLON,

1964; BEEBE et al., 1971; JABLON u. KATO, 1972; MORIYAMA u. KATO, 1973; BEEBE et al., 1978; KATO u. SCHULL, 1982; KATO et al., 1982; PRESTON et al., 1987).

In der jüngsten Veröffentlichung berichten PRESTON et al. (1987) über die Krebssterblichkeit bei den AtombombenÜberlebenden zwischen 1950 und 1982. Diese Studie erweitert eine frühere (KATO u. SCHULL, 1982) um 4 Jahre (1979-1982) und enthält zusätzlich die Mortalitätsdaten von 11.393 Überlebenden von Nagasaki, die in der Studie von KATO u. SCHULL (1982) nicht enthalten waren.

Alle diese genannten Studien der Atomic Bomb Casualty Commission und der Radiation Effects Research Foundation über Bestrahlungslangzeiteffekte basieren auf Kontrollen einer festgelegten Gruppe von Überlebenden und geeigneten Vergleichspersonen. Die Gruppe von Überlebenden wird als Life Span Study (LSS-)-Gruppe bezeichnet. Zusammenfassende Analysen der anfallenden Daten dieser LSS-Gruppe werden von den Mitarbeitern der oben genannten Institutionen periodisch veröffentlicht.

Die jüngeren dieser Veröffentlichungen befassen sich mit Krebssterblichkeitsraten und nicht krebsbedingten Sterblichkeitsraten zwischen 1950 und 1978 (KATO u. SCHULL, 1982; KATO et al., 1982). Der oben erwähnte jüngste Bericht (PRESTON et al., 1987) befaßt sich mit Sterblichkeitsraten durch maligne Tumoren in dem Zeitraum von 1950-1982.

Wie auch schon in früheren Berichten angegeben, scheinen

die Langzeitauswirkungen der Atombombenbestrahlung bezüglich der Sterblichkeitsraten zu einem Anstieg der Todesfälle durch Krebs zu führen (PRESTON et al., 1987).

Im einzelnen kommen PRESTON et al. (1987) zu folgenden Ergebnissen: Von 120.132 Personen der LSS-E85-Gruppe starben zwischen 1950 und 1982 19.980 Personen; davon 8112 durch maligne Tumoren, 29.546 durch benigne Tumoren oder andere Erkrankungen und 2232 Personen unabhängig von Krankheiten oder durch unbekannte Ursachen.

Das relative Risiko an Leukämie zu sterben ist im Laufe der Zeit bis 1982 rapide, von sehr hohen Werten zwischen 1950 und 1958, um durchschnittlich 10.7 % pro Jahr gefallen. Trotz dieser ständigen Abnahme sind die gefundenen Fälle statistisch signifikant ($p < 0.001$).

Ebenso zeigen die Sterblichkeitsraten durch alle anderen Krebsarten, ausgenommen Leukämie, eine signifikante Radiosensibilität ($p < 0.001$). In den Jahren 1959 bis 1982 ist das relative Risiko um 4.8 %/Jahr gestiegen ($p < 0.02$).

Therapeutische Bestrahlungen bei Patienten mit gut-u. bösartigen Erkrankungen

Ankylosierende Spondylitis

Die Mortalitätsraten von 14.558 Personen, die in 81 britischen Kliniken zwischen 1935 und 1954 gegen ankylosierende

Spondylitis behandelt wurden, wurden von verschiedenen Untersuchern ausgewertet (COURT BROWN u. DOLL, 1957; COURT BROWN u. DOLL, 1965; SMITH u. DOLL, 1978).

Es erkrankten 52 Personen gegenüber 5.5 erwarteten Fällen an Leukämie. Dabei lag der Höhepunkt bei 4-8 Jahren nach Bestrahlung und fiel dann nach 20 Jahren auf normale Werte. Auch in stark bestrahlten Organen wie Magen, Pankreas und Lunge wurden deutliche Krebsanstiege beobachtet. Diese stiegen aber im Gegensatz zur Leukämie erst nach 10 Jahren deutlich an.

Mastitis postpartum

SHORE et al.(1977) fanden bei 571 Frauen, die gegen akute Mastitis postpartum bestrahlt wurden 36 (6.3 %) Mammatumoren verglichen mit 32 (3.2 %) bei 993 nicht bestrahlten Frauen. Der Tumoranstieg war erst ab 10 Jahren nach Bestrahlung deutlich erhöht. Der Anstieg der Dosis-Wirkungskurve war linear.

In einer Studie über schwedische Frauen, die wegen gutartigen Mammaveränderungen bestrahlt wurden, zeigte sich, daß junge Frauen das höchste Strahlenrisiko haben und, daß dieses Risiko mit zunehmendem Alter bei Bestrahlung abnimmt (BARAL et al., 1977).

Thymushypertrophie

In den 30iger und 40iger Jahren war es üblich Kinder mit

vergrößertem Thymus zu bestrahlen. HEMPELMAN et al.(1975) berichteten in einer Untersuchung an 2.872 Kindern, die in ihrem ersten Lebensjahr bestrahlt wurden, über eine sehr hohe Zahl an Schilddrüsentumoren: 24 beobachtete Fälle gegenüber 0.29 erwarteten Fällen . Bei 5.055 unbehandelten Geschwistern trat kein bösartiger Schilddrüsentumor auf.

Auch gutartige Tumoren traten vermehrt auf, hatten aber eine längere Latenzzeit als bösartige. Zwischen Dosen von 0.05 Gy und 10 Gy war der Verlauf der Dosis-Wirkungskurve kurvenförmig.

Die kürzesten Latenzzeiten für maligne Tumoren der Schilddrüse lagen bei 5-9 Jahren; das Risiko sank auch nach 35 Jahren nicht ab. Allerdings konnte durch eine Fraktionierung der Bestrahlung das Schilddrüsenkrebsrisiko gesenkt werden.

Tinea capitis

Bei 10.842 Kindern, die nach ihrer Emigration nach Israel gegen Pilzbefall der Kopfhaut bestrahlt wurden, fanden RON u. MODAN (1980) 23 Schilddrüsentumoren gegenüber 5 erwarteten Fällen. Die durchschnittliche Dosis für die Schilddrüse war mit 0.09 Gy relativ gering. Adenome waren bei bestrahlten Personen im Gegensatz zur Kropfbildung signifikant erhöht. Auch bei Gehirntumoren wurde ein Anstieg der Fälle festgestellt (6 beobachtete Fälle gegenüber 1 erwarteten

Fall) (MODAN et al., 1974).

Gutartige Kopf- und Halserkrankungen

FAVUS et al.(1976) und SCHNEIDER et al.(1978) berichten über eine hohe Zahl von Schilddrüsentumoren in einer Untergruppe von 5.266 Patienten, die in Chicago während ihrer Kindheit wegen gutartigen Kopf- und Halserkrankungen (Tonsillitis, Akne, Lymphadenitis und Haemangiome) bestrahlt wurden. Von den 2189 überprüften Personen hatten 33 % noduläre Schilddrüsenerkrankungen und davon erwiesen sich 1/4 als maligne. Die durchschnittliche Bestrahlungsdosis betrug 7.9 Gy.

Andere Tumoren

Bei 410 Langzeitüberlebenden, die mit Röntgenstrahlen gegen Krebs im Kindesalter bestrahlt wurden, fand man eine hohe Zahl von Sekundärtumoren: Bei 288 bestrahlten Patienten fanden LI et al.(1975) 15 (5.2 %) Sekundärtumoren gegenüber 0.7 erwarteten Fällen. Die mittlere Dosis betrug 26 Gy.

Ein Anstieg an akuter Leukämie (CANELLOS et al., 1975) und Nicht-Hodgkin-Lymphomen (KRIKORIAN et al., 1979) wurde bei bestrahlten Patienten, die an der Hodgkinschen Krankheit litten, gefunden, besonders bei Patienten die zugleich auch chemotherapeutisch behandelt wurden.

2.5. GKB und Langzeitauswirkungen beim Hund

Bestrahlungsversuche beim Hund sind deshalb unentbehrlich, weil die KMT bei dieser Spezies genauso schwierig ist wie beim Menschen und weil der Hund groß genug ist um die inhomogenen Bestrahlungseffekte zu zeigen, die auch bei bestrahlten Humanpatienten auftreten.

Die Absorption der Strahlenenergie beträgt 4% pro cm durchdrungenem Gewebe im Falle hochenergetischer Röntgen- oder ^{60}Co -Gammastrahlung. Bei einem kleinen Versuchstier wie der Maus mit nur wenigen cm vorhandener Gewebetiefe, sind die Energieübertragung und die Gewebefeffekte notwendigerweise im ganzen Körper homogen. Beim Menschen und Hund ist dies nicht der Fall. Beim Hund sind auch die Bestrahlungsmethoden, die Menge des benötigten Knochenmarks und Blutes sowie die Art des Umganges damit, vergleichbar mit der Art der Anwendung beim Humanpatienten (HAGER et al., 1961).

Diese vielen Umstände machen den Hund zu einem hervorragenden Bindeglied, um die Ergebnisse aus Mäuseversuchen in eine Anwendung beim Menschen umzusetzen.

Nach dem 2. Weltkrieg wurden viele Untersuchungen mit Hunden, die sowohl mit Röntgenstrahlen, als auch mit Neutronen und ^{60}Co -Gammastrahlen bestrahlt wurden, veröffentlicht. Die meisten dieser Berichte beziehen sich jedoch auf Bestrahlungsverfahren, -zeiten und akute Strahlenschäden und nur sehr wenige befassen sich auch mit Strahlenspätchäden.

Eine ausführliche Übersicht über die Todesursachen von Beagle-Hunden, die in einem Versuch an der School of Veterinary Medicine, University of California, verschiedenen Strahlendosen (Röntgenstrahlen) ($2.58 \times 10^{-4} \text{ Ckg}^{-1}$ + $7.74 \times 10^{-4} \text{ Ckg}^{-1}$) und Fraktionen unterzogen und über einen Zeitraum von 13 Jahren verfolgt wurden, gibt ANDERSEN (1965).

Dabei berichtet er, daß in den ersten Jahren des Versuches (Beginn 1951) Infektionen, gastrointestinale Störungen und Urämie die häufigsten Todesursachen waren. In den Jahren 1961 bis 1964 dagegen überwogen Neoplasien als Todesursachen. Und zwar stiegen die Neoplasien von 66 % aller Todesursachen im Jahre 1961 auf 90 % im Jahre 1964.

In einer zweiten Veröffentlichung über den selben Versuch berichtet ANDERSEN et al. (1969) über die Auswirkungen der GKB bei weiblichen Beagle-Hunden (Röntgenbestrahlung).

Wie bereits oben beschrieben waren Infektionen und Neoplasien die häufigsten Todesursachen. Bei den Neoplasien waren zwei Drittel Tumoren der Mamma und der übrigen weiblichen Geschlechtsorgane. Neoplasien der Lunge wurden nur bei bestrahlten Hunden, nicht dagegen bei Kontrolltieren gefunden. Der Hauptunterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Hunden ist nach ANDERSEN et al. (1969) die Tatsache, daß bösartige Neoplasien bei bestrahlten Hunden früher beobachtet wurden.

Eine, der vorliegenden Arbeit ähnliche Untersuchung, führten DEEG et al. (1980) am Fred Hutchinson Cancer Research

Center, Seattle, durch. Dabei wurden 108 Hunde verschiedener Rassen mit Dosen von $0.30-0.38\text{Ckg}^{-1}$ (1200-1500 R) und Dosisleistungen von $1.29 \times 10^{-3}-2.39 \times 10^{-3}\text{Akg}^{-1}$ (5-9.3 R/min) von zwei gegenüberliegenden ^{60}Co -Gamma-Strahlern bestrahlt. 15 Hunde erhielten Cyclophosphamid (100mg/kg i.v.) oder Dimethylbusulfan (10 mg/kg i.v.) als Einzeldosis. Anschließend wurde 111 Hunden allogenes und 12 Hunden autologes Knochenmark transplantiert. Der Beobachtungszeitraum der Bestrahlungschimären betrug 6-121 Monate (im Durchschnitt 15 Monate), der der Chemotherapiechimären 6-97 Monate (im Durchschnitt 28 Monate). Diese Versuchshunde wurden bezüglich der Inzidenz maligner Tumoren mit 215 unbehandelten Hunden verglichen, die über einen Zeitraum von 6-97 Monaten (im Durchschnitt 28 Monate) beobachtet wurden. Dabei fanden DEEG et al. (1980) bei 5 Strahlenchimären 7 maligne Tumoren: 1 Hypernephroma, 1 Perianaldrüsentumor, 2 Mastzellentumoren, 1 Seminom, 1 Mammakarzinom und 1 Brenner Tumor.

Bei 25 Kontrollhunden traten 24 maligne Tumoren auf: 8 Schilddrüsenkarzinome, 3 Lymphosarkome, 2 Mammakarzinome, 4 Darmkarzinome und eine Anzahl anderer „solider Tumoren“. Auf der Basis einer proportionalen Hazard Regressionsanalyse haben nach DEEG et al. (1980) Strahlenchimären ein um 6.9 mal höher geschätztes Risiko einen malignen Tumor zu bilden als unbehandelte Kontrolltiere (Signifikanz von $p < 0.001$).

Bei den 15 Chemotherapiechimären wurde kein Tumor gefunden. Als weiteres Ergebnis ihrer Untersuchungen berichten DEEG et al. (1980), daß das Tumorrisiko bei Hunden, die in einem höheren Alter bestrahlt wurden höher zu liegen scheint als bei jüngeren Hunden. Auch fiel auf, daß, im Gegensatz zu Nagern, die Bluttransfusionen erhielten oder Humanpatienten mit Organtransplantationen, canine Strahlenchimären keine lymphoretikulären Tumoren entwickelten, obwohl das maligne Lymphom beim Hund ein häufiger spontaner Tumor ist (COHEN et al., 1974).

Ob die beim Hund gefundenen malignen Tumoren auf einem, wie bei Patienten mit bösartigen Erkrankungen der Hämpoese generell erhöhten Risiko zur Bildung sekundärer Tumoren beruhen, oder aber durch die Bestrahlung induziert sind, ist nach DEEG et al. (1980) im Augenblick noch unbekannt. Trotz dieser Unkenntnis sollte wegen des hier gefundenen erhöhten Risikos bei „caninen“ Strahlenchimären eine GKB, besonders mit hohen Dosen, bei Humanpatienten mit gutartigen Erkrankungen, als Konditionierung zur KMT vermieden werden.

In einer zweiten Studie an Hunden (DEEG et al., 1983) wird über eine größere Anzahl von Strahlenchimären, die über einen längeren Zeitraum beobachtet wurden, berichtet.

153 Hunde erhielten 6.1-21.3 Gy (610-2130 rad) GKB mit Dosisleistungen von 0.02-0.2 Gy/min (2-20 rad/min) von zwei gegenüberliegenden ^{60}Co -Quellen.

Anschließend wurde 131 Hunden allogenes und 22 Hunden auto-

loges Knochenmark transplantiert. Der Beobachtungszeitraum dieser Hunde betrug 6-127 Monate (im Durchschnitt 33 Monate). Die Inzidenz maligner Tumoren bei diesen Hunden wurde mit der von 242 unbehandelten Hunden, die 6-188 Monate (im Durchschnitt 81 Monate) beobachtet wurden, verglichen. Bei 11 Strahlenchimären wurden 13 maligne Tumoren gefunden: 1 Hypernephrom, 1 Tumor hepatoider Perianaldrüsen, 2 Leiomyosarkome des Netzes, 4 Adenokarzinome der Mamma, Prostata und Ovarien, 2 Mastzelltumoren, 1 Seminom, 1 Brenner Tumor und 1 Oligodendrogliom.

Bei 44 Kontrollhunden wurden 54 maligne Tumoren gefunden: 12 Mammakarzinome, 12 Schilddrüsenkarzinome, 6 maligne Lymphome, 2 maligne Melanome und eine Anzahl anderer solider Tumoren. Auf der Basis der zeitabhängigen Cox Regressionsanalyse haben Strahlenchimären nach DEEG et al. (1983) ein 5 mal höheres Risiko einen malignen Tumor zu entwickeln als Kontrollhunde ($p < 0.001$). Bei den bereits oben erwähnten 15 Chemotherapiechimären wurde auch zu diesem Zeitpunkt kein Tumor gefunden. Die weiteren Ergebnisse sind mit denen des ersten Berichtes (DEEG et al., 1980) identisch.

Weiterhin gibt es Literatur über Tumoren, die nach perinataler Bestrahlung von Hunden auftreten (BENJAMIN et al., 1986). Die Ergebnisse sind aber im Zusammenhang mit der hier vorliegenden Arbeit nicht vergleichbar.

2.6. GKB und Langzeitauswirkungen beim Affen

Seit fast 30 Jahren wird der Rhesusaffe für Untersuchungen zur Knochenmarktransplantation nach Bestrahlung verwendet (v. BEKKUM, 1978).

Die ersten Versuche mit Röntgenbestrahlung und anschließender autologer und allogener KMT wurden Anfang der sechziger Jahre von verschiedenen Arbeitsgruppen, wie z.B. AMBRUS am Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, N.Y.; YOUNG in Brooks Airforce Base, Texas; SCHOFIELD et al. an den Paterson Research Laboratories in Manchester, England; und CROUCH et al. am Radiobiological Institute TNO in Rijswijk, Niederlande; durchgeführt.

Um das Risiko ionisierender Strahlung beim Menschen abzuschätzen, ist es nützlich die Auswirkungen der Bestrahlung in einer Säugetierspezies, deren charakteristische Antworten auf die Bestrahlung denen des Menschen ähnlich sind, zu studieren (BROERSE et al., 1978).

Erste Berichte über Tumoraufreten nach Bestrahlung beim Affen stammen von KENT u. PICKERING (1958), KENT (1960) sowie von VALERIO et al. (1968).

HAYMAKER et al. (1972) berichten über Gehirntumoren bei bestrahlten Affen, wobei von 10 Tieren 3 derartige Tumoren entwickelten. Die Untersucher gehen davon aus, daß diese Tumoren strahleninduziert sein müssen.

In einer Veröffentlichung von KIRK et al. (1972) wird über

die gesamten Späteffekte bei langzeitüberlebenden Affen nach GKB berichtet. Dabei handelt es sich um Ergebnisse von über 450 Primaten, bei denen bis zum Jahr 1965 die Wirkungen verschiedener Strahlungen untersucht wurden. Während in den Kontrollgruppen keine Tumoren gefunden wurden, entwickelten bestrahlte Tiere mehrere Tumoren.

KRUPP (1976) berichtet über Rhesusaffen, die im Alter von 2 Jahren mit Protonen bestrahlt und über einen Zeitraum von 9 Jahren beobachtet wurden. In den 5 Versuchsgruppen (32, 55, 138 , 400 MeV und 2.3 GeV) kam es in der 55 MeV Gruppe zu einem hohen Tumorauftreten. Ebenfalls fand KRUPP, daß die Latenzzeiten mit steigender Dosis abnehmen.

BROERSE et al. (1978) kommen bei ihren Versuchen zu dem Ergebnis, daß autologe KMT einen wirkungsvollen Schutz für Affen darstellt, die mit Neutronen bis zu 4.4 Gy (440 rad) und mit 300 kV Röntgenstrahlen bis zu 8.6 Gy (860 rad) bestrahlt wurden. Gleichzeitig ergab sich, daß die mittlere Überlebenszeit für Tiere mit Knochenmarksyndrom nach Neutronenbestrahlung kürzer ist als nach Röntgenbestrahlung.

In einer weiteren Untersuchung berichten BROERSE et al. (1981) über die Entstehung von Tumoren bei Rhesusaffen nach GKB mit Röntgenstrahlen und Spaltneutronen, während in der oben erwähnten Arbeit (BROESE et al., 1978) experimentelle Methoden und Strahlenfrühschäden dargestellt werden.

Wie zum Teil schon oben erwähnt, wurden Neoplasien bei Rhesusaffen nach Bestrahlungen mit Photonen (CHAPMAN u. ALLEN,

1968; CAVENESS u. CARSTEN, 1978), Protonen (HAYMAKER et al. 1972; KIRK et al., 1972; KRUPP, 1976) und Neutronen (VALERIO et al., 1968; Mc CLURE, 1975) beobachtet, aber aufgrund fehlender Daten gleichaltriger Kontrollgruppen sind die meisten dieser Studien wenig nützlich (BROERSE et al. 1981).

In der Arbeit von BROERSE et al. (1978) werden die Überlebenszeiten, Latenzzeiten und die Tumorzinzidenz in einem Beobachtungszeitraum von 16 Jahren nach Bestrahlung beschrieben. 29 Rhesusaffen überlebten nach Röntgen- und Neutronenbestrahlung und anschließender KMT länger als 3 Jahre. In der Gruppe, die Röntgenstrahlung erhielt, starben 12 von 20 Tieren, wobei 8 maligne Tumoren bildeten. Sechs der 9 mit Neutronen bestrahlten Affen starben, 5 an Tumoren. In der Kontrollgruppe, bestehend aus 21 unbehandelten Rhesusaffen, wurden im Beobachtungszeitraum keine Tumoren gefunden.

Interessant ist auch, daß bei den bestrahlten Rhesusaffen kein Fall von Leukämie auftrat.

HUBBARD u. WOOD (1984) fanden bei 4 bestrahlten Rhesusaffen mehrere Glomustumoren. Diese Tumorart wurde bisher nur bei bestrahlten Primaten gefunden (BROERSE et al., 1981).

Eigene Untersuchungen

3. Material und Methoden

3.1. Versuchstiere und Versuchsgruppen

Die Untersuchungen wurden an 175 Hunden aus der Zucht der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH (GSF) in München - Neuherberg durchgeführt (Tab. 1). Die Vorfahren dieser Hunde entstammen fünf verschiedenen Hundezuchten aus Europa. Die 168 Beagle, 3 Labrador Retriever und 4 Mischlinge (2 Labrador Retriever x Beagle, 2 Berner Sennenhund x Beagle), davon 87 Rüden und 88 Hündinnen wogen zu Versuchsbeginn durchschnittlich 13,8 kg (7.2 kg - 24.4 kg) und waren im Mittel 34 Monate alt (8 - 143 Monate). Die Tiere wurden regelmäßig entwurmt und gegen Staupe, Hepatitis contagiosa canis, Parvovirose und Leptospirose geimpft. Bei Versuchsbeginn waren alle Tiere gesund.

Als Kontrolltiere dienten zum einen 73 Hunde aus der Zucht der GSF und 147 Hunde aus den Sektionsbüchern (1970-1987) der Veterinärpathologischen Institute der Ludwig-Maximilians Universität München (81 Tiere) und der Justus Liebig Universität Gießen (66 Tiere).

Die 73 Kontrolltiere der GSF (Tab. 1) setzen sich aus 65

Beagle-Hunden, 2 Berner Sennenhund x Beagle, 3 Labrador Retriever, 1 Labrador Retriever x Beagle, 1 Boxer-Mischling und 1 Beagle x Bayerischer Gebirgsschweißhund, davon 50 Rüden und 23 Hündinnen zusammen. Für die durchschnittlichen Körpergewichte und Vaccinierung gilt das oben gesagte.

Die 81 Kontrolltiere aus den Sektionsjournalen des Institutes für Tierpathologie der LMU-München setzen sich aus 64 Beagle-Hunden und 17 Beagle-Mischlingshunden zusammen, wobei die Art des Kreuzungspartners aus den Sektionsjournalen meist nicht ersichtlich war. Es handelt sich hierbei um 38 Rüden und 43 Hündinnen, die im Durchschnitt 12.8 kg (1.2 kg - 34.1 kg) wogen und im Mittel 46.1 Monate (2 - 156 Monate) alt waren. Über regelmäßige Vaccinierungen und Entwurmungen liegen keine Daten vor.

Die 66 Kontrolltiere aus den Sektionsjournalen des Institutes für Tierpathologie der Justus Liebig Universität Gießen bestehen aus 64 Beagle-Hunden, 1 Beagle x Dackel-Mischling und 1 Beagle x Cocker Spaniel-Mischling. Die 34 Rüden und 32 Hündinnen wogen im Durchschnitt 12 kg (1.6 - 40 kg) und waren im Mittel 44 Monate (2 - 144 Monate) alt. Über regelmäßige Vaccinierungen und Entwurmungen liegen ebenfalls keine Angaben vor.

Tab. 1: Versuchs- und Kontrollgruppen

Gruppe	Anzahl	Rasse/ Anzahl	Geschlecht (Anzahl) männl./weibl.	Behandlung	Beobacht.zeitr. in Mo. (Bereich)	Hunde mit Tumoren
1 (GSF-Kontrolle)	73	Beagle/65 andere/ 8	50/23	keine	93 (6 - 177)	20
2 (LMU-Kontrolle)	81	Beagle/64 andere/17	38/43	keine	46 (2 - 156)	14
3 (JLU-Kontrolle)	66	Beagle/64 andere/ 2	34/32	keine	44 (2 - 144)	7
4 (GSF-autolog)	104	Beagle/97 andere/ 7	57/47	GKB und autol. KMT	28 (6 - 110)	49
5 (GSF-allogen)	71	Beagle/71	30/41	GKB und allogene KMT	43 (6 - 104)	8

In der folgenden Einteilung der Versuchsgruppen wird der Tag der Transplantation (Reinfusion der hämopoetischen Zellen) als Tag 0 bezeichnet. Davorliegende Tage (Bestrahlungszeitraum) sind mit einem Minus gekennzeichnet. Es wurden 9 Gruppen (Tab. 2: Fraktionierung u. Protrahierung ohne A, B, a, b, d₄, d₅) untersucht, wobei zwischen autologer (Großbuchstaben) und allogener (Kleinbuchstaben) Knochenmarktransplantation unterschieden wurde:

Gruppe A : autologe KMT nach 10 Gy GKB

42 Tiere

A₁: 10 Gy als Einzeldosis mit einer Dosisleistung von 46 mGy/min

24 Tiere

A₂: 10 Gy als Einzeldosis mit einer Dosisleistung
von 46 mGy/min post sublethaler Bestrahlung
(2.1 Gy oder 3.25 Gy mit 46 mGy/min oder 460
mGy/min.

7 Tiere

A₃: 10 Gy als Einzeldosis mit einer Dosisleistung
von 46 mGy/min post Adriamycin (1.5 - 6.0 mg/kg)

11 Tiere

Gruppe B : autologe KMT nach 13.3 Gy GKB als Einzeldosis
mit einer Dosisleistung von 46 mGy/min

6 Tiere

Gruppe C : autologe KMT nach 20 Gy GKB unterschiedlicher
Fraktionierung und Protrahierung

29 Tiere

C₁: Tag -5 und -3: 5 Gy (4.1 mGy/min), Tag -1:
10 Gy (46 mGy/min)

3 Tiere

C₂: Tag -3 und -2: 5 Gy (46 mGy/min), Tag -1:

10 Gy (46 mGy/min)

3 Tiere

C₃: Tag -5 und -3: 5 Gy (46 mGy/min), Tag -1:

10 Gy (46 mGy/min)

5 Tiere

C₄: Tag -7 und -4: 5 Gy (4.1 mGy/min), Tag -1:

10 Gy (46 mGy/min)

18 Tiere

Gruppe D: autologe KMT nach 25 Gy GKB unterschiedlicher

Fraktionierung und Protrahierung

25 Tiere

D₁: Tag -7 mit -2: 2 x 1.25 Gy mit 8 Stunden Ab-

stand (46 mGy/min); Tag -1: 10 Gy (46 mGy/min)

9 Tiere

D₂: Tag -7, -5 und -3: 5 Gy (46 mGy/min); Tag -1:

10 Gy (46 mGy/min)

14 Tiere

D₃: Tag -5 mit -2: 3 x 1.25 Gy (46 mGy/min),

Tag -1: 10 Gy (46 mGy/min)

1 Tier

D₄: Tag -7 mit -2: 2.5 Gy (46 mGy/min), Tag -1:

10 Gy (46 mGy/min)

1 Tier

Gruppe E: autologe KMT nach 30 Gy GKB; Tag -6 mit -2:

3 x 1.25 Gy (46 mGy/min); Tag -1: 10 Gy +

1.25 Gy (46 mGy/min)

2 Tiere

Gruppe a: allogene KMT nach 5 Gy als Einzeldosis mit

einer Dosisleistung von 46 mGy/min

2 Tiere

Gruppe b: allogene KMT nach 10 Gy als Einzeldosis mit

einer Dosisleistung von 46 mGy/min

37 Tiere

Gruppe c: allogene KMT nach 15 Gy GKB unterschiedlicher

Fraktionierung

18 Tiere

c₁: Tag -5, -3 und -1: 5 Gy (46 mGy/min) plus
Methotrexat (Behandlungsschema auf Seite 56)
7 Tiere

c₂: Tag -5 mit -1: 3 x 1 Gy (46 mGy/min) plus
Methotrexat
11 Tiere

Gruppe d: allogene KMT nach 20 Gy GKB unterschiedlicher
Fraktionierung und Protrahierung
14 Tiere

d₁: Tag -7, -5, -3 und -1: 5 Gy (46 mGy/min) plus
Methotrexat
4 Tiere

d₂: Tag -7 und -4: 5 Gy (46 mGy/min); Tag -1:
10 Gy (46 mGy/min) plus Methotrexat
1 Tier

d₃: Tag -5 und -3: 5 Gy (46 mGy/min); Tag -1:
10 Gy (46 mGy/min)
3 Tiere

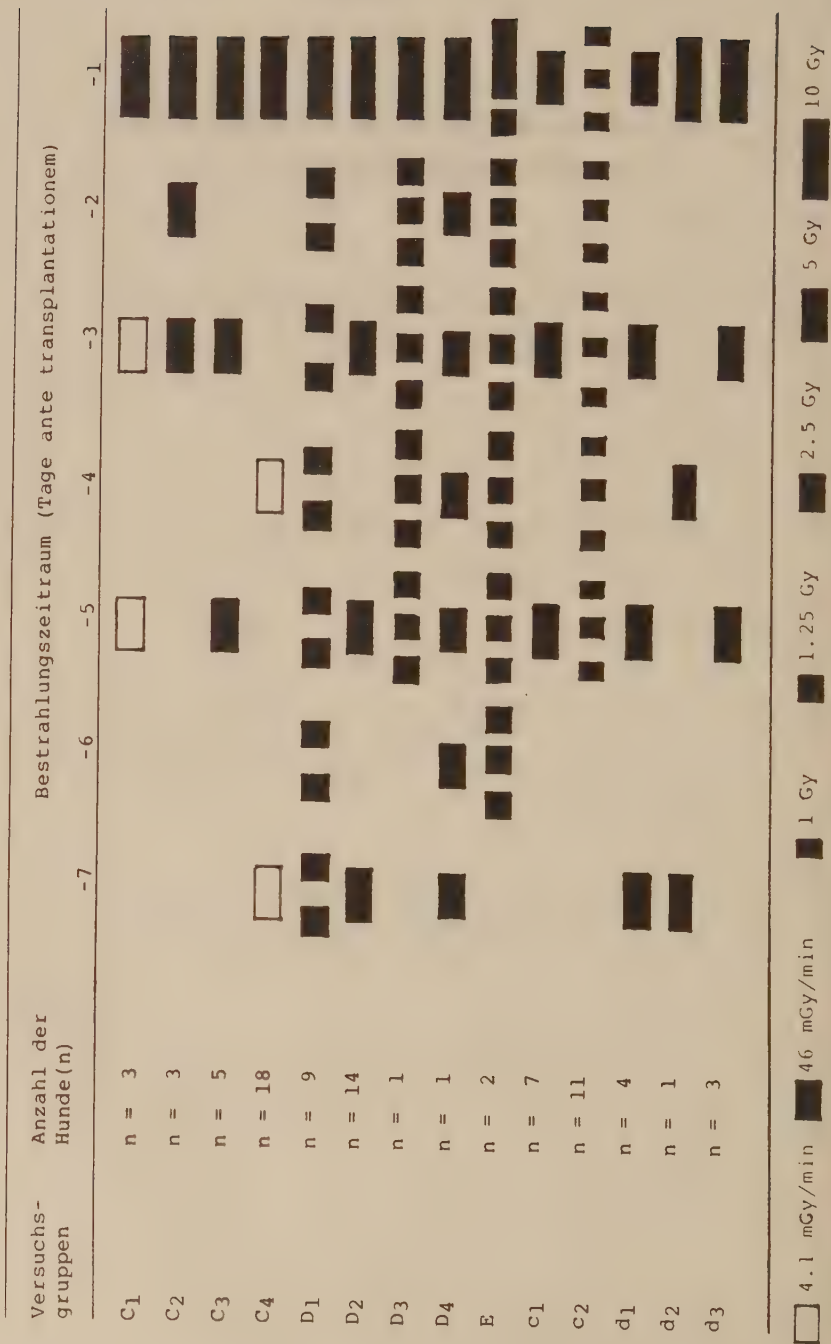
d₄: 20 Gy GKB als Einzeldosis mit einer Dosis-
leistung von 46 mGy/min

1 Tier

d₅: 20 Gy GKB als Einzeldosis mit einer Dosis-
leistung von 4.1 mGy/min

5 Tiere

Tab. 2: Fraktionierung und Protrahierung bei den verschiedenen Versuchsgruppen



3.2. Gewinnung hämatopoetischer Zellen

Zur Gewinnung des Knochenmarks wurden die Hunde in Vollnarkose versetzt und aus beiden Humeri und Ossa femora sowie aus beiden Cristae iliacae Knochenmark mit speziellen Nadeln aspiriert. Das so gewonnene Knochenmark wurde entweder sofort frisch transplantiert, oder nach der Methode von BUCKNER et al. (1970) und SCHÄFER u. SCHMIDT (1975) kryokonserviert. Eine genaue Beschreibung der hier nur kurz skizzierten Gewinnung hämopoetischer Zellen findet sich bei BODENBERGER et al. (1980) und bei BODENBERGER (1981).

3.3. Ganzkörperbestrahlung und Dosimetrie

Die Bestrahlungen wurden an der ^{60}Co -Doppelbestrahlungsanlage Gamma Beam 150 (Hersteller: Atomic Energy of Canada Ltd.) des Institutes für Strahlenbiologie der GSF, Neuherberg, durchgeführt. Diese Doppelbestrahlungsanlage besteht aus zwei gleichartig aufgebauten Anlagen, die sich gegenüberstehen. Die Strahlenquelle jeder Anlage ist in einem auf dem Boden stehenden Abschirmbehälter untergebracht, aus dem sie pneumatisch in Bestrahlungsstellung gebracht werden kann. In dieser Einstellung befindet sich die Quelle dann etwa 1.2 m über Boden in einem Bleikollimator, der den zy-

linderförmig gefaßten ^{60}Co - Strahler (Höhe etwa 55 mm,

Abb. 3: Bestrahlungsanlage mit Aluminiumkäfig



Durchmesser ca. 22 mm) auf seiner gesamten Länge, senkrecht stehend, freigibt. Der Kollimator ist feststehend und hat in senkrechter Richtung einen festen Öffnungswinkel von 45° . Damit wird ein sehr ausgedehntes, homogenes Bestrahlungsfeld erzeugt, das sich für die Bestrahlung großer Volumina eignet. Die Anlage ist ursprünglich als technische Bestrahlungsanlage konzipiert, sie besitzt deshalb keine Einrichtung zur Erzeugung begrenzter Felder (Blendensystem), wie dies bei Therapeutischen Anlagen üblich ist.

Die Aktivität einer ^{60}Co - Quelle betrug im November 1975 etwa 104 TBq. ^{60}Co hat auf Grund seiner Halbwertszeit (5.27 Jahre) einen jährlichen Aktivitätsabfall von etwa 12%. Im Mai 1982 wurde die Doppelanlage in Kanada mit je einer Quelle von ca. 123 TBq neu beladen und stand ab August 1982 in der GSF wieder zur Verfügung. In der Mitte zwischen den beiden gleichstarken Strahlungsquellen wird die quadratische Entfernungsabhängigkeit der Dosisleistung in Luft weitgehend ausgeglichen, und es entsteht ein Bereich, in dem die Dosisleistung annähernd unabhängig vom Ort ist.

Die Dosisverteilung innerhalb eines in diesen Bereich eingebrachten Bestrahlungsgutes hängt dann im wesentlichen nur von den Absorptions- und Streueigenschaften des Bestrahlungsgutes ab.

Die Dosisleistung kann durch Abstandsänderungen beider Anlagen zueinander verändert werden. Zu diesem Zweck ist die eine der beiden Anlagen auf einer Schiene fahrbar. Abstände zwischen etwa 1.5 m und ca. 11 m sind möglich.

Zur Bestrahlung wurden die Hunde ohne Narkose in einen Holzkäfig mit Innenmaßen von 44cm Höhe und 55x97 cm Grundfläche oder in einen Aluminiumkäfig (Wanddicke 1.5 mm) von 67cm Höhe und 65 x 99 cm Grundfläche verbracht (Abb. 3). Der Käfig wurde auf einen höhenverstellbaren Operationstisch (Fa. Hauptner, Solingen) in die Mitte zwischen die Strahlenquellen gestellt. Entsprechend der gewünschten Dosisleistung in

Luft wurde ein bestimmter Quellen-Käfigmitte Abstand (Tab. 3) eingestellt. Für die Dosisleistung von $2.15 \times 10^{-6} \text{Akg}^{-1}$ war der einstellbare Abstand nicht ausreichend, es wurden deshalb vor die Kollimatoröffnung jeder Anlage eine 5 cm dicke Bleiziegelschicht und zur Absorption der aus dem Blei austretenden Elektronen, die im Strahlenfeld unerwünscht sind, ein 1 mm dickes Aluminiumblech angebracht. Die Strahlenhomogenität bezogen auf den Käfigmittelpunkt war bei der durchgeführten Dosimetrie durch einen Dosisleistungsabfall von bis zu 3.4 % an den Käfigenden (Längsachse) und einer Dosisleistungszunahme von bis zu 1.4 % in der Käfigmitte (Breitachse) gekennzeichnet (Bodenberger 1981).

Tab. 3: Bilaterale ^{60}Co -Ganzkörperbestrahlung (Dosisleistung - Abstände, Dauer)

Dosisleistung* in Luft am Käfigmittelpunkt in Akg^{-1}	: 2.15×10^{-6}	23.7×10^{-6}
Abstand Quellen-Käfigmitte(m):		
November 75 - August 82	: 3.35 - 2.57	4.48 - 3.75
August 82 - Juni 87	: -	4.81 - 3.52
Vorgesaltetes Abschirm- und Filtermaterial (mm)	: Blei(50) u. Alu.(1)	
Bestrahlungsdauer in Minuten bei		
$30.9 \times 10^{-3} \text{Ckg}^{-1} (=120\text{R})$	: 240	21.8
$38.7 \times 10^{-3} \text{Ckg}^{-1} (=150\text{R})$	: -	27.3
$77.4 \times 10^{-3} \text{Ckg}^{-1} (=300\text{R})$	: -	54.5
$154.8 \times 10^{-3} \text{Ckg}^{-1} (=600\text{R})$	: 1200	109.1
$309.6 \times 10^{-3} \text{Ckg}^{-1} (=1200\text{R})$	: 2400	218.2
$412.8 \times 10^{-3} \text{Ckg}^{-1} (=1600\text{R})$	: -	290.9
$619.2 \times 10^{-3} \text{Ckg}^{-1} (=2400\text{R})$	: 4800	436.4

*Abweichungen innerhalb des Käfigs (55cm x 97cm Grundfläche) zwischen - 3.4 % und + 1.4 %

Die unter Leitung von Frau Dipl.Phys. E. Hochhäuser vom Institut für Biologie der GSF, Abteilung für Angewandte Physik, durchgeführte Dosimetrie wurde am narkotisierten Hund (14 kg KG) einmal in stehender Stellung und einmal in der bevorzugten Ruhestellung (Bauchseitenlage, Kopf halb eingeschlagen neben den Vorderläufen, Hinterextremitäten nahe zum Abdomen angezogen) fixierten Hunde vorgenommen.

Dosimetriert wurde mit Membrankondensatorkammern (Fa.Pychlan / Freiburg im Breisgau), die, in Kleintierschlundsonden in ausgewählten Abständen fixiert, eingesetzt und dann in die Speiseröhre und den Enddarm eingeführt wurden. Für die Messungen an der Körperoberfläche wurden sie mit Leukoplast befestigt. Der Quotient aus der Energietiefendosis am interessierenden Ort und der Energiedosis frei in Luft an der selben Stelle (Gewebe-Luft-Verhältnis) betrug an der Körperoberfläche zwischen 0.75 (Achsel und Leiste) und 1.03 (Nabel), im Ösophagus zwischen 0.84 (Bauchteil) und 0.89 (Mundhöhle) und im Enddarm 0.81 und 0.88 (Tab. 4) (BODENBERGER 1981).

Tab. 4: Gewebe-Luftverhältnisse des Hundes⁺ bei 60Co-Ganzkörperbestrahlung und resultierende Gewebe-(oberflächen)dosis⁺⁺

	Tissue:Air- Ratio (TAR)+++	Gewebe-(oberflächen)dosis (Gray) bei						
		154.8x10 ⁻³ Ckg ⁻¹	309.6x10 ⁻³ Ckg ⁻¹	412.8x10 ⁻³ Ckg ⁻¹	464.4x10 ⁻³ Ckg ⁻¹	619.2x10 ⁻³ Ckg ⁻¹	774.0x10 ⁻³ Ckg ⁻¹	928.8x10 ⁻³ Ckg ⁻¹
Körperoberfläche								
Hinterhauptbein	0.87	4.96	9.92	13.22	14.88	19.84	24.80	29.75
Halsmitte, vent.	0.91	5.19	10.37	13.83	15.56	20.75	25.94	31.12
Axilla, rechts	0.76	4.33	8.66	11.55	13.00	17.33	21.66	25.99
Axilla, links	0.75	4.28	8.55	11.40	12.83	17.10	21.38	25.65
Sternum, Mitte	0.89	5.07	10.15	13.53	15.22	20.29	25.37	30.44
LWS, 1.IW	0.93	5.30	10.60	14.14	15.90	21.20	26.51	31.81
Nabel	1.03	5.87	11.74	15.67	17.61	23.48	29.36	35.23
Leiste, links	0.75	4.28	8.55	11.40	12.83	17.10	21.38	25.65
Oesophagus								
Mundhöhle	0.87	4.96	9.92	13.22	14.88	19.84	24.80	29.75
Schlundteil	0.89	5.07	10.15	13.53	15.22	20.29	25.37	30.44
Halsteil	0.85	4.85	9.69	12.92	14.54	19.38	24.23	29.07
Brustteil	0.88	5.02	10.03	13.38	15.05	20.06	25.08	30.10
Bauchteil	0.84	4.79	9.58	12.77	14.36	19.15	23.94	28.73
Enddarm								
Anus	0.86	4.90	9.80	13.07	14.71	19.61	24.51	29.41
Mastdarm	0.81	4.62	9.23	12.31	13.85	18.47	23.09	27.70
Colon ascendens	0.88	5.02	10.03	13.38	15.05	20.06	25.08	30.10
Colon transversum	0.82	4.67	9.35	12.46	14.02	18.70	23.37	28.04

+ 14kg Körpergewicht; einmal stehend, einmal in rechter Bauchseitenlage (Mittelwert)

++ Ionendosisleistung im Bereich des Körpervolumens: 23.7x10⁻⁶ Akg⁻¹ dies entspricht einer Energiedosisleistung für Weichteilgewebe frei in Luft von 52.2 mGy/min (Ionendosis x 0.95)

+++ Gy/min an ausgewählter Körperstelle : Gy/min Luft an gleicher Stelle (Genauigkeit +/- 5%)

3.4. Knochenmarktransplantation

Bei sechs Hunden wurden nach Knochenmarkentnahme und sofortiger Bestrahlung nach einigen Stunden die bei Raumtemperatur gelagerten Zellen über die Vena cephalica antebrachii oder die Vena saphena parva reinfundiert. Vorher wurde zur Vermeidung der Überlastung des Kreislaufs 120 ml bis 180 ml Blut abgenommen.

Den übrigen Tieren wurde kryokonserviertes Knochenmark, das nach dem Auftauen einem Waschvorgang unterzogen wurde reinfundiert. Eine genaue Beschreibung des Auftau- und Waschvorganges, sowie der Anzahl reinfundierter Zellen pro kg Körpergewicht findet sich bei BODENBERGER et al. (1980) und BODENBERGER (1981).

3.5. Untersuchung und Behandlung der Versuchstiere

Vom Zeitpunkt der 1. Bestrahlung bis zum Erreichen eines klinisch zufriedenstellenden Zustandes erfolgte zweimal täglich, jeweils am Morgen und am Nachmittag, eine Untersuchung und Behandlung der Hunde. In dieser Zeit wurden alle Tiere ohne Auslauf gehalten und die Ställe täglich desinfiziert. Neben der üblichen Allgemeinuntersuchung wurde besonders auf Veränderungen geachtet, die Ausdruck eines gastrointes-

tinalen Syndroms (Veränderungen an sichtbaren Schleimhäuten, Durchfall und Erbrechen) oder Knochenmarksyndroms (Infektionen und Blutungen) sein können. Während der Dauer der Bestrahlung bis einschließlich Tag +5 bekamen die Hunde weder Wasser noch Futter. Während dieser Zeit erfolgte eine parenterale Flüssigkeitssubstitution und Elektrolytsubstitution (Tutofusin^R) zweimal täglich subkutan oder, wenn auf Grund fallender Thrombozytenwerte nötig, intravenös. Ab Tag +6 bekamen die Tiere zum erstenmal Wasser und Futter. Bei Futterverweigerung wurden sie parenteral mit 20 %iger Glukose und 10 %iger Aminosäurelösung (Aminohek^R 10 %) über Dauertropf ernährt, bei anhaltender Exsikkose Vollelektrolytlösung (Sterofundin^R) intravenös appliziert. Bei auftretenden Infektionen mit Fieber über 39.5°C erhielten die Hunde folgende Antibiotika: tgl. 2 x 100 mg/kg KG Cephalosporine (Claforan^R) und tgl. 2 x 20 mg/kg KG Gentamycin (Refo-bacin^R) in der granulozytopenischen Phase; bei wieder ausreichend angestiegenen Leukozytenwerten (über 1000/m³) 2 x 100 mg/kg KG Ampicillin (Biontal^R) mit oder ohne Gentamycin.

Bei länger anhaltender Leukozytopenie oder Fieber wurde zusätzlich Nystatin (Moronal^R) und bei Verdacht auf eine Infektion mit Pseudomonas tgl. 2 x 100 mg/kg KG Azlocillin (Securopen^R) oder Amikazin (Biklin^R) verabreicht. Ausgedehnte Mundschleimhautläsionen wurden mit H₂O₂, Sulfo-

namiden (Supronal^R) und 10%iger Polymyxin-B-Sulfat-Lösung (Polymyxin-B „Pfizer“^R) touschiert.

Bei Erbrechen erhielten die Hunde 2 x 5 mg/kg KG Metroclopramid (Paspertin^R) intramuskulär, bei Durchfall 2 x 500.000 IE Colistin (Colistin - Tabletten^R).

Einige Hunde wurden nach der Bestrahlung zusätzlich mit dem Zytostatikum Methotrexat nach folgendem Schema behandelt: Am Tag +1, +3 und +6 erhielten die Tiere 0.25 mg/kg KG intravenös, danach ab Tag +11 bis +102 wöchentlich je 0.5 mg/kg KG intramuskulär (LÖSSLEIN, persönliche Mitteilungen).

3.6. Biopsien, Sektionen und histologische Untersuchungen

Die Versuchstiere wurden routinemäßig nach der Transplantation zuerst täglich, später wöchentlich, monatlich und dann vierteljährlich untersucht. Auftretende tumoröse Veränderungen wurden, wenn möglich, chirurgisch in Vollnarkose exzidiert und anschließend histologisch untersucht. Eine spezifische Tumorthherapie wurde nicht durchgeführt. Hunde mit schlechtem Allgemeinbefinden oder schwerwiegenden tumorösen Veränderungen wurden euthanasiert. Alle gestorbenen oder euthanasierten Versuchs- und Kontrollhunde der GSF wurden im Institut für Pathologie der GSF seziert. Alle Organe wurden routinemäßig histologisch untersucht.

Das Knochenmark (Sternum) wurde nach der von BURKHARD (1970) angegebenen Methode untersucht (Methylmetakrylateinbettung).

Die histologischen Diagnosen der Tumoren und tumorartigen Veränderungen der einzelnen Versuchshunde und Kontrolltiere werden in Punkt 4.1.1. und 4.1.2. beschrieben.

3.7. Nomenklatur und Klassifikation der Tumoren und tumorartigen Veränderungen

Um Mißverständnissen und Fehlinterpretationen beim Informationsaustausch vorzubeugen ist die Anwendung einer einheitlichen Klassifikation und Nomenklatur der Tumoren grundlegende Voraussetzung. Der Klassifikation der in dieser Arbeit beschriebenen Tumoren liegt die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegebene „International Histological Classification of Tumours of Domestic Animals“ (BEVERIGE und SABIN, 1974 und 1976) zugrunde. Für eine spezielle Lungenveränderung wird der, aus der Humanpathologie stammende Begriff „bronchial carcinoid, tumorlet type“ verwendet (PARK, 1980).

3.2. Verzeichnis der Abkürzungen

Akg ⁻¹	- Ionendosisleistung in Ampere pro Kilogramm
Co	- Kobalt
⁶⁰ Co	- Kobalt, Ordnungszahl 60
Ckg ⁻¹	- Ionendosis in Coulomb pro Kilogramm
DNA	- Desoxyribonukleinsäure
GeV, Mev	- Bindungsenergie in Giga(10 ⁹)- Mega(10 ⁶)- Elektronenvolt
GKB	- Ganzkörperbestrahlung
GSF	- Gesellschaft für Strahlen- u. Umweltforschung
GvH	- Graft versus Host
Gy	- Energiedosis in Gray
Gymin ⁻¹	- Energiedosisleistung in Gray pro Minute
HvG	- Host versus Graft
IE	- Internationale Einheit
i.v.	- intravenös
JLU	- Justus Liebig Universität
KG	- Körpergewicht
KM	- Knochenmark
KMT	- Knochenmarktransplantation
kV	- elektrische Spannung in Kilo(10 ³)Volt
LET	- Linearer Energietransfer
LMU	- Ludwig-Maximilians Universität
LSS-Gruppe	- Life Span Study-Gruppe
R	- Ionendosis in Röntgen
²²⁶ Ra	- Radium, Ordnungszahl 226
rad, krad	- Energiedosis in rad bzw. kilo(10 ³)rad
radmin ⁻¹	- Energiedosisleistung in rad pro Minute
TAR	- Tissue to Air-Ratio
WHO	- World Health Organization

4. Eigene Ergebnisse unter Einbeziehung der Angaben in der Literatur mit Diskussion

4.1. Tumoren, tumorartige Veränderungen und Todesursachen bei bestrahlten Langzeitüberlebenden und unbehandelten Referenzhunden

4.1.1. Versuchshunde

In einem Zeitraum von insgesamt 12 Jahren wurde 488 Hunden autologes oder allogenes KM transplantiert.

Von 226 Hunden der Gruppe 4 (Tab. 1, Seite 42) die autologes KM erhielten, überlebten 104 Tiere länger als 6 Monate und werden deshalb als Langzeitüberleber bezeichnet.

Diese mit 4 bezeichnete Gruppe (Tab. 1) besteht aus 97 Beagle - Hunden, 3 Labrador Retrievern, 2 Labrador Retriever x Beagle - Kreuzungen und 2 Berner Sennenhund x Beagle - Kreuzungen, 57 Hunde waren männlichen und 47 weiblichen Geschlechtes. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes (01. August 1987) lebten von den 104 Tieren noch 30, 74 Hunde waren entweder durch Tumoren und andere Krankheiten gestorben oder wegen solcher Erkrankungen euthanasiert worden (siehe Punkt 4.1.4., Tab.: 9).

Während des Beobachtungszeitraumes von 6 - 110 Monaten (im Mittel 28 Monate) wurde in der Gruppe 4 bei 49 Hunden (23

männlichen, 26 weiblichen) einer oder mehrere (insgesamt 118) Tumoren oder tumorartige Veränderungen gefunden (Tab.: 1, Seite 42).

Von den übrigen 262 Hunden der Gruppe 5, denen allogenenes KM transplantiert wurde, überlebten 71 Tiere länger als 6 Monate.

Diese Gruppe 5 (Tab.: 1) setzt sich aus 71 Beagle Hunden zusammen, davon waren 30 männlichen und 41 weiblichen Geschlechtes. Während des Beobachtungszeitraumes von 6 - 104 Monaten (im Mittel 43 Monate) (Tab.: 1) erkrankten 8 Hunde (3 männliche und 5 weibliche) an einem oder mehreren (insgesamt 39) Tumoren oder tumorartigen Veränderungen.

Bis zum oben beschriebenen Ende des Beobachtungszeitraumes lebten noch 25 Tiere, 46 Hunde waren an Tumoren oder tumorartigen Veränderungen oder anderen Krankheiten gestorben oder wegen solcher euthanasiert worden (siehe Punkt 4.1.3., Tab.:11).

Insgesamt bekamen von 175 Langzeitüberlebenden (autolog und allogen transplantierten Hunden) 57 Tiere einen oder mehrere Tumoren oder tumorartige Veränderungen, zusammen 157, das entspricht 32.6 % der Versuchstiere.

Die gefundenen 157 Tumoren und tumorartigen Veränderungen wurden nach ihren Ursprungsorganen und Organsystemen eingeteilt. In der folgenden Tab. 5 sind sowohl die Anzahl der malignen und benignen Tumoren als auch die der tumorartigen

Veränderungen der jeweiligen Ursprungsorgane und ihr auf die Gesamtzahl bezogener Prozentsatz angegeben.

Tab. 5: Organlokalisierung der Tumoren und tumorartigen Veränderungen bei bestrahlten Langzeitüberlebenden

Ursprungsorgane	Anzahl der Tumoren / Dignität				% Gesamt
	Maligne	Benigne	Tumorartige	Gesamt	
Haut	6	26	9	41	26.1
Weibl. Geschlechtsorg.	9	9	1	19	12.1
Verdauungsorg.	7	5	6	18	11.5
Organe mit innerer Sekretion	7	7	-	14	8.9
Blutgefäßsystem	11	3	-	14	8.9
Männl. Geschlechtsorg.	1	12	-	13	8.3
Atmungsorgane	12	-	-	12	7.6
Hämatopoetisches System	4	1	4	9	5.7
Harnorgane	5	2	-	7	4.4
Leber und Gallenwege	3	1	1	5	3.2
Nervensystem	2	-	-	2	1.3
Bauch- u. Brustfell	1	1	-	2	1.3
Pankreas	1	-	-	1	0.7
Gesamt	69	67	21	157	100.0

In der folgenden Tab. 6 werden alle 57 autolog und allogenen transplantierten Langzeitüberlebenden der Gruppen 4 u. 5, die Tumoren entwickelt haben, aufgeführt. Angegeben werden die Pathologie- und Stallnummer, die Rasse u. das Geschlecht, das Alter bei der Transplantation in Monaten, die Strahlendosis in Gray, das verwendete KM, die Tumorlokalisierung, die histologischen Diagnosen, aufgeteilt nach Dignität in maligne, benigne und tumorartig, die Metastasierung, sowie das Zeitintervall zwischen Transplantation und Tumordiagnose in Monaten.

Tab. 6: Langzeitüberleber der Gruppen 4 und 5 mit Tumoren und tumorartigen Veränderungen

Patho- Stall- Nr.	Rasse	Alter bei Transpl. (Mo.)	GKB Gy	Knochen- mark	Tumorloka- lisation	Histologische Diagnosen / Maligne Benigne	biol. Wertigkeit Tumorartig	Metasta- sierung	Zeitinter- vall (Mo.)
H 850/87 N 800	Beagle männl.	10	10 post sublethaler Bestrahlung	autolog	Haut Haut Leber	Basalzelltumor Intrakutanes verhörnendes Epitheliom	 noduläre Hyperplasien		60 66 66 66 66 66 66
H 769/86 N 801	Beagle männl.	16	10 post subl. Bestrahlung	autolog	Darm	lymphatische Leukose			48
H 830/87 N 755	Beagle weibl.	15	10 autolog	uterus	Adenokarzinom			generalisiert	64
H 755/85 N 778	Beagle weibl.	14	10 autolog	Ovar	adenomatoider Tumor + Leiomyom = Kollisionsstumor				50
H 734/85 N 278	Beagle weibl.	94	10 autolog	Mamma	Adenokarzinom Maligner Misch- tumor				20 20
H 860/87 N 33	Beagle männl.	123	10 autolog	Niere Schilddr. Schilddr. Haut Hoden	Solid-foll.-Ka. Pap.-pap. Adenom Fibrom Leydigzell.			Lunge	41 41 41 41 41

Patho- Nr. Stall- Nr.	Rasse	Alter bei Geschl. Transpl.	Gy	Knochen- mark	Tumorklo- kation	Histologische Maligne	Diagnosen / Benigne	biol. Wertigkeit Tumorartig	Metasta- sierung	Zeitinter- vall (Mo.)
H 815/86 P 500	Beagle weibl.	136	10	autolog	Kleinhirn Hypophyse Mamma Mamma	Neuroblastom	Adenom Benig. Misch tumor Adenom			28 28 28 28 28
H 840/87 L 307	Beagle weibl.	126	10	autolog	Mamma	Malign. Misch tumor			regionäre Lymphknoten, Haut	27
H 797/86 La 82	Labrador weibl.	130	10	autolog	Lid		Adenom der Mei- bomischen Drüse			14
H 767/86 N 850	Beagle männl.	21	10	autolog	Haut		Trichoepitheliom			25
H 824/86 La 274	Labrador weibl.	143	10	autolog	Milz Zervix Haut	Haemangiosarkom	Leiomyom Fibropapillom			19 19 19
H 855/87 N 878	Beagle weibl.	17	10	autolog	Mamma	Malign. Misch tumor				39
H 691/75 L 366	Beagle weibl.	60	10 post Adria- mycin	autolog	Mamma		Benig. Misch tumor			47
H 852/86 L 349	Beagle männl.	102 alt	10	autolog	Haut Penis		tumorähnliche senile Talgdrüsen- hyperplasie squamoses Papillom			37 37
H 843/87 N 780	Beagle männl.	14	10 post Adria- mycin	autolog	Leber	Haemangiosarkom				66

Patho- Nr. Stall- Nr.	Rasse Geschl.	Alter bei Transpl.	Gy	Knochen- mark	Tumorka- lisation	Histologische Diagnosen / Maligne Benigne	biol. Wertigkeit Tumorentart	Metasta- sierung	Zeitinter- vall (Mo.)
H 807/86 N 845	Beagle männl.	10 post Adria- mycin	10	autolog	Haut Haut	Mastzelltumor Mastzelltumor (Rezidiv)			30 42
H 738/85 N 583	Beagle weibl.	13	13.3	autolog	Gingiva Milz Ln. Mamma Haut Hypophyse	Epulis fibromatosa Lymphom Haemangiosarkom Adenom Fibrom Adenom			65 71 71 71 71 71
H 768/86 L 373	Beagle männl.	33	20	autolog	Haut Gingiva Hoden	Epulis sarcomatosa Leydigzelltumor	Dermoidzyste		75 95 95
H 762/86 N 501	Beagle männl.	13	20	autolog	Netz Hoden	Haemangiosarkom Leydigzelltumor			87 87
H 708/84 N 262	Beagle männl.	31	20	autolog	Haut Haut Hoden NNR	Haemangiosarkom Histiozytom Seminom (bil.) Adenom	Lunge		58 77 77 77
H 704/84 N 736	Labrador männl.	12	20	autolog	Haut	Talgdrüsen- adenom			48
H 833/87 N 734	Beagle weibl.	12	20	autolog	Schilddr.	pap. Karzinom			75
H 677/83 N 241	Beagle männl.	33	20	autolog	Plex.br. Prostata Lunge	malign. Neurinom Adenom primäres Lungenkarzinom			66 66 66

Pathol.-Nr. Schn.-Nr.	Person Geschl., Transpl.	Alter bei Op	Krankheit- mark	Tumorloka- lisation	Histologisch: Diag- nos. Malig.	Diagnose / Tumorkat.	Metastasen- situation	Zeitlicher- verlauf (Mn.)
B 757/85 D 53	Beorgle weibl.	34	20	auto. col.	Magen	Querfibrillenka. Muskulatur	Hist. Z., Bauchlin. Lungen, perikard, Ovar Lunge	39 39
B 719/85 H 511	Beorgle männl.	16	20	auto. col.	Prostata Blase Milz	Transitiv. col. vel. ka. Transitiv. col. vel. ka. Knochenmetast. Hämorrhagien	74 74 74 74 74	
B 650/86 H 433	Beorgle männl.	16	20	auto. col.	Blut	Mastzellstum. Lymphknoten (111.)	74	
B 650/86 L 41	Beorgle männl.	24	20	auto. col.	Larm Lungen Blut Gallenbl.	Platzmetastasen Hämorrhagien Lymphknoten Lymphknoten Lymphknoten	Hist. Z., Lunge, Blut	161 161 161 161
B 721/86 L 461	Beorgle männl.	24	20	auto. col.	Larm (4)	Lymphknoten Lymphknoten Milz Blut	Hist. Z., Lunge Hämorrhagien	92 92 92 92

Patho- Nr. Stall- Nr.	Rasse	Alter bei Geschl. Transpl. Gy	Knochen- mark	Tumorklo- kation	Histologische Diagnosen / biol. Wertigkeit		Metasta- sierung	Zeitinter- vall (Mo.)
					Maligne	Benigne		
H 692/84 N 255	Beagle männl.	24	20	autolog	Darm Milz	Fibrosarkom	kavernöses Hämangiom Sertolizelltumor	80 80 80
H 775/86 D 68	Beagle männl.	12	20	autolog	Magen Blase Hoden Haut	Adenokarzinom Transitionalzellka. Leydigzelltumor Fibrom	Leber, Pankr. kut.fibröser Polyp	110 110 110 110
H 715/85 N 675	Beagle weibl.	10	25	autolog	Gingiva	Epulis fibromatosa		58
H 694/84 N 587	Beagle männl.	21	25	autolog	Milz	Lymphom		50
H 644/82 N 455	Beagle weibl.	35	25	autolog	Gingiva	Epulis fibro- sarcomatosa		30
H 847/87 N 727	Beagle weibl.	25	25	autolog	Peritoneum Lunge Blase Haut	malign. Mesothelium bronch. Karzinoid Adenom	Lymphang. carc kut.fibröser Polyp	64 64 64 64
H 819/86 N 742	Beagle weibl.	25	25	autolog	Haut Haut	Basalzelltumor Nekrot. u. verhorn. Epithelium		50 60
H 683/84 N 747	Beagle weibl.	25	25	autolog	Lunge	bronch. Karzinoid		26

Patho- Nr. Stall- Nr.	Rasse Geschl. Transpl. Gy	Alter bei GKB	Knochen- mark	Tumorka- lisation	Histologische Diagnosen / Maligne Benigne	biol. Wertigkeit Tumorartig	Metasta- sierung	Zeitinter- vall (Mo.)
H 657/83 N 438	Beagle weibl.	17	25	autolog	Haut Haut Schilddr.	Haemangiosarkom Basalzelltumor fol. Karzinom	Lungen	56 56 56
H 555/81 N 560	Beagle weibl.	20	25	autolog	Mediastinum	Glomustumor		15
H 646/83 N 618	Beagle weibl.	21	25	autolog	Leber	hepatoz. Adenom		32
H 749/85 N 645	Berner- seimhd. xBeagle männl.	16	25	autolog	Lunge Schilddr. Niere	bronch. Karzinoid solid-foll. Karzinom Interstitalzelltumor		61 61 61
H 579/81 N 635	Beagle weibl.	19	25	autolog	Lunge	bronch. Karzinoid		10
H 580/81 N 650	Beagle weibl.	18	25	autolog	Lunge	bronch. Karzinoid		7
H 737/85 N 594	Beagle weibl.	23	25	autolog	Lunge Speicheldr Darm Uterus	primäres Lungenka. Adenokarzinom Leiomyosarkom	endometr. Polyp	58 58 58 58
H 682/84 N 651	Beagle weibl.	18	25	autolog	Lunge	bronch. Karzinoid		7
H 838/87 N 654	Beagle männl.	18	25	autolog	Haut	Basalzelltumor		76

Patho- Nr. Stall- Nr.	Rasse Geschl. Transpl.	Alter bei Gy	Knochen- mark	Tumorka- lisation	Histologische Diagnosen / Maligne Benigne	Wertigkeit Tumorartig	Metasta- sierung	Zeitinter- vall (Mo.)
H 822/86 N 772	Beagle weibl.	14	25	autolog	Gingiva	Epulis fibrom.		63
H 854/87 N 737	Labrad. x Beagle männl.	13	25	autolog	Inn., Milz Thymus, Leber Muskulatur Lympho- sarkomatose Hoden Haut Haut	Seminom Fibrom Mastzelltumor	77 77 69 73	
H 831/87 N 743	Labrad. x Beagle männl.	49	25	autolog	Lunge Milz	bronch. Karzinoid Leiomyom		38 38
H 743/85 N 649	Berner- senn x Beagle weibl.	16	30	autolog	Lunge Ovar Haut	bronch. Karzinoid Adenom Basalzelltumor		59 59 59
H 870/87 N 462	Beagle weibl.	17	10	allogen	Haut	polymorphzell. Sarkom	Leber, Milz, Lungen, Zwerch fell (102)	90 95 97 102 102
H 832/87 N 777	Beagle weibl.	12	20	allogen	Haut Mamma Mamma Schilddr. NNR	Epulis akantom. Epidermoidzyste hyperpl. Polyp Epidermoidzyste Kut. fibr. Polyp	Plexus brach.	59 79 79 79 79

Patho- Nr. Stall- Nr.	Rasse Geschl.	Alter bei Transpl. Gy	Knochen- mark	Tumorloka- lisation	Histologische Diagnosen / Maligne Benigne	biol. Wertigkeit Tumorartig	Metasta- sierung	Zeitinter- vall (Mo.)
H 773/86 N 380	Beagle weibl.	9	10	allogen Uterus Haut	Leiomyom pap.Zystadenom apokr.Schweißdr. Plattenepithel- karzinom Trichiepitheliom Epidermiszyste Haemangiosarkom cholangiozell.Ka. solid-foll.Ka. Transitionalzellka.			87 93 104 104 104 104 104 104
H 853/87 N 598	Beagle weibl.	9	10	allogen Pankreas Milz Leber Lunge Lnn. Haut Haut	Inselzellkarzinom Retikulumzellsarkom Retikulumzellsarkom Retikulumzellsarkom lymphatische Leukose Basalzelltumor Nekrot.u.verhorn. Epitheliom			94 94 94 94 94 94 94 94
H 736/85 N 510	Beagle weibl.	6	10	allogen Milz Mamma Magen	Haemangiosarkom Adenom		hyperpl.Polyp	84 84 84
H 739/85 N 513	Beagle männl.	6	10	allogen Mamma Haut Haut Magen	Adenokarzinom Fibrom Adenom hepat. Perianaldrüsen		hyperpl.Polyp	85 85 85 85
H 390/78 N 311	Beagle männl.	7	10	allogen Lunge	bronch.Karzinoid			14

Patho- Stall- Nr.	Rasse	Alter bei Geschl. Transpl.	Gy	Knochen- mark	Tumorloka- lisation	Histologische Maligne	Diagnosen / Benigne	biol. Wertigkeit Tumorartig	Metasta- sierung	Zeitinter- vall (Mo.)
H 740/85 N 452	Beagle männl.	7	10	allogen	Haut Haut Leber Schilddr. Tonsille		Basalzelltumor		Dermoidzyste lymph. Hyperplasie	60 88 88 88 88

- (+) Bei diesem Hund H 721/85 (L 360) wurden bei der Sektion in der Leber Osteosarkometastasen gefunden. Leider wurde das Skelett nicht untersucht, da wegen des Fehlens klinischer Ausfallerscheinungen, wie z.B. Lahmheit, ein primärer Lebertumor vermutet wurde.
- (++) siehe Punkt 3.1. Gruppe A₂
- (+++) siehe Punkt 3.1. Gruppe A₃

4.1.2. Kontrolltiere

4.1.2.1. GSF-Kontrolltiere

Während des Beobachtungszeitraumes von 6 - 177 Monate (im Mittel 93.2 Monate) bekamen von 73 in der Gruppe 1 zusammengefaßten Kontrollhunden (Tab. 1), bestehend aus 65 Beagle Hunden, 2 Berner Sennenhund x Beagle-Mischlinge, 3 Labrador Retrievern, 1 Labrador Retriever x Beagle Mischling, 1 Boxermischling und 1 bayerischen Gebirgsschweißhund x Beagle Mischling (50 Rüden, 23 Hündinnen), 20 Hunde (6 Rüden, 14 Hündinnen) einen oder mehrere Tumoren oder tumorartige Veränderungen, insgesamt 35. Dies entspricht 30.8 % der Versuchstiere.

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes lebten noch 8 Tiere, 65 waren an Tumoren oder anderen Krankheiten gestorben oder deswegen euthanasiert worden (siehe Punkt 4.1.3., Tab. 11).

Wie bei den Versuchshunden werden die gefundenen Veränderungen auch hier nach der Organlokalisation oder Organsystemen eingeteilt. Tab. 9 gibt die Anzahl der malignen, benignen und tumorartigen Veränderungen der jeweiligen Ursprungsorgane und den auf die Gesamtzahl bezogenen Prozentsatz bei allen Kontrollhunden an.

Auf den nächsten Seiten (Tab. 7) werden die 20 GSF-Kontrollhunde, die Tumoren entwickelt haben tabellarisch einzeln

aufgeführt. Angegeben sind die Pathologie- und die Stallnummer, die Rasse und das Geschlecht, die Tumorlokalisation, die histologischen Diagnosen, aufgeteilt nach ihrer Dignität in maligne, benigne Tumoren und tumorartige Veränderungen sowie die Metastasierung und das Alter der Tiere bei der Tumordiagnose in Monaten.

Tab. 7: GSF-Kontrollhunde mit Tumoren und tumorartigen Veränderungen

Patho.-Nr. Stall-Nr.	Rasse Geschlecht	Tumor- Lokalisation	Histologische Diagnosen / Maligne	Benigne	biol.Wertigkeit Tumorartige	Metastasierungs- verhalten	Alter bei Tumor- diagnose in Monaten
H 651/83 L 4	Beagle weibl.	Mamma Haut NNR	maligner Misch tumor	Adenom	Epidermoid- zyste	Ovar, Lungen, ZNS	105 118 118
H 658/83 5337	Beagle weibl.	Mamma Mamma	maligner Misch tumor	Adenokarzinom		paravertebrale Gangl., Blase, Uterus, Ovar, NN, Herz, Lunge, Femora Haut, Inguinallymphkn.	121 121
H 665/83 L 20	Beagle weibl.	Uterus		Leiomyom			112
H 696/84 L 306	Beagle weibl.	Lunge		Adenom			124
H 710/84 D 30	Beagle männl. Nebenschilddr.	Leber NNR NNM		Adenom Adenom Neuroblastom Adenom			140 140 140 140
H 744/85 N 93	Beagle weibl.	Ovar Mamma Pankreas	malign. Misch t.	pap. Adenom (bilat.) exokr. Adenom			134 134 134
H 761/85 Bella	Boxermischl weibl.	Lunge	bronch. Karzinoid				168
H 783/86 N 724	Beagle x Labrador männl.	Haut		Adenom hepat. Perianaldr.			81
H 648/83 N 532	Beagle männl.	Haut	Leukose				60

Patho.-Nr. Stall-Nr.	Rasse Geschlecht	Tumor- lokalisation	Histologische Maligne	Diagnosen / Benigne	biol. Wertigkeit Tumorartige	Metastasierungs- verhalten	Alter bei Tumor- diagnose in Monaten
H 814/86 N 391	Labrador weibl.	Mamma		benigner Misch tumor			118
		Haut		multiple Fibrome			118
		Haut		Lipom			118
H 681/84 N 16	Beagle weibl.	Mamma		papilliferes Adenom			135
H 684/84 P 481	Beagle weibl.	Mamma	Adenokarzinom				123
H 700/84 La 82	Beagle weibl.	Mamma	Adenokarzinom				122
H 701/84 L 307	Beagle weibl.	Mamma Haut		keine histol. Befund			123
					Epidermoidzyste		126
H 792/86 D 59	Beagle männl.	Haut		kutaner fibröser Polyp			127
H 802/86 N 788	Beagle weibl.	Mamma	Adenokarzinom				73
H 836/87 N 516	Beagle weibl.	Mamma Haut	Adenokarzinom		Trichoepitheliom	Lymphang. carcinomatosa	71
							110
H 808/86 L 17	Beagle weibl.	Mamma Haut	Adenokarzinom Fibrosarkom	Lipom	Dermoidzyste		153
							153
H 882/87 N 392	Labrador männl.	In Haut		Adenom hepat. Perianaldrüsen	benigne Hypertrophie		128
							128

Patho.-Nr. Stall-Nr.	Rasse Geschlecht	Tumor- lokalisation	Histologische Diagnosen /		Metastasierungs- verhalten	Alter bei Tumor- diagnose in Monaten
			Maligne	Benigne		
N 187	Beagle männl.	Pankreas	Inselzell- karzinom			106

4.1.2.2. LMU und JLU - Kontrolltiere

Bei zusammengefaßt 147 Kontrollhunden der Gruppe 2 (81 Tiere) und Gruppe 3 (66 Tiere) (Tab. 1, Seite 41) im Alter zwischen 2 Monaten und 156 Monaten (im Mittel 42.8 Monate), bestehend aus 128 Beagle - Hunden und 19 Beagle - Mischlingshunden (72 Rüden, 75 Hündinnen), wurden bei 21 Tieren (8 Rüden, 13 Hündinnen) einer oder mehrere Tumoren oder tumorartige Veränderungen, insgesamt 21, gefunden.

Dies entspricht 14.3 % der Kontrolltiere. Die gefundenen Veränderungen werden nach den gleichen Kriterien eingeteilt wie wie bei den GSF-Kontrollhunden.

Tab. 9 gibt die Anzahl der malignen, benignen und tumorar-

Tab. 9: Lokalisation der Tumoren und tumorartigen Veränderungen bei den Kontrolltieren

Ursprungsorgane	Anzahl der Tumoren / Dignität				% Gesamt
	Maligne	Benigne	Tumorartige	Gesamt	
Weibl.Geschlechtsorg.	10	5	-	15	26.8
Haut	2	7	3	12	21.4
Organe mit innerer Sekretion	2	3	-	5	8.9
Haemopoetisches System	3	-	2	5	8.9
Blutgefäßsystem	4	-	-	4	7.1
Nervengewebe	-	4	-	4	7.1
Harnorgane	2	-	-	2	3.6
Verdauungsorgane	2	-	-	2	3.6
Stütz- u. Bewegungsapp.	2	-	-	2	3.6
Leber und Gallenwege	1	1	-	2	3.6
Atmungsorgane	1	1	-	2	3.6
Pankreas	-	1	-	1	1.8
Gesamt	29	22	5	56	100.0

tigen Veränderungen der jeweiligen Ursprungsorgane und den auf die Gesamtzahl bezogenen Prozentsatz bei allen Kontrollhunden an.

In der folgenden Tab. 10 werden diejenigen LMU- und JLU-Kontrollhunde, bei denen ein Tumor gefunden wurde, einzeln aufgeführt.

Anstelle der bei den GSF-Kontrollhunden verwendeten Pathologie- und Stallnummer wird bei den LMU-Kontrollhunden die jeweilige Quartals- u. Jahreszahl des Sektionsbuches angegeben und bei den JLU-Kontrollhunden die laufende Sektionsnummer und Jahreszahl des jeweiligen Sektionsbuches. Alle anderen Tabellenspalten sind mit denen bei den GSF-Kontrollhunden (Tab. 7) identisch.

Tab. 10: Tumoren und tumorartige Veränderungen bei LMU- u. JLU-Kontrolltieren

Patho.-Nr. Stall-Nr.	Rasse Geschlecht	Tumor- lokalisation	Histologische Diagnosen / biol.Wertigkeit		Alter bei Tumor- diagnose in Monaten
			Maligne	Benigne Tumorartige verhalten	
4/87 LMU	Beagle weibl.	Harnblase	Karzinom		156
3/87 LMU	Beagle weibl.	Schilddrüse	solid.foll. Karzinom		132
2/87 LMU	Beagle- Mischling männl.	Muskulatur	Haemangiosarkom		156
1/87 LMU	Beagle männl.	Milz, Leber Lnn., Nieren	lymph.Leukose		48
4/86 LMU	Beagle männl.	Muskulatur	Sarkom	Ln.	120
3/86 LMU	Beagle männl.	Rektum	Adenokarzinom		60
3/85 LMU	Beagle weibl.	Gehirn	Ependymom		60
1/85 LMU	Beagle männl.	Gehirn	Plexuspapillom		120
2/84 LMU	Beagle männl.	Leber	cholang.Ka.	Lnn., Lunge, Zwerchfell	72
3/83 LMU	Beagle männl.	Milz	Haemangiosarkom		84
1/83 LMU	Beagle weibl.	Mamma	Fibroadenom		156

Patho.-Nr. Stall-Nr.	Rasse Geschlecht	Tumor- lokalisation	Histologische Diagnosen / Maligne Benigne	biol. Wertigkeit Tumorartige verhalten	Alter bei Tumor- diagnose in Monaten
1/82 LMU	Beagle männl.	Milz	Sarkom		144
1/75 LMU	Beagle männl.	Hirnhaut	fibromatöser Meninx tumor		72
1/73 LMU	Beagle männl.	Penis	Stickersarkom		24
2720/78 JLU	Beagle weibl.	Lunge	Haemangiosarkom	Gehirn, Herz, Niere, Brustfell	72
1961/81 JLU	Beagle weibl.	Mamma	Karzinom	Ln., Niere, Leber, Lunge Mesenterium cran.	144
254/83 JLU	Beagle weibl.	Herz	Haemangiosarkom		72
1914/82 JLU	Beagle männl.	Milz		Lymphom	69
1901/82 JLU	Beagle weibl.	Muskulatur	Fibrosarkom		84
1241/83 JLU	Beagle männl.	Jejunum	Adenokarzinom		36
2340/86 JLU	Beagle männl.	Niere	undiff. Sarkom	Auge	42

4.1.3. Todesursachen bei Versuchs- und Kontrollhunden

Die Todesursachen bei den GSF-Versuchshunden und den GSF-, LMU- und JLU-Kontrollhunden sind in Tab. 11 zusammengefaßt. Die hohe Zahl an Euthanasien bei den GSF-Tieren ohne vorliegende Erkrankung liegt zum einen an Platzmangel in den Ställen und zum anderen an der Tatsache, daß aus Mangel an eigenen Referenzhunden 32 Beagle, die in einem Co-Aerosolinhalationsversuch des Institutes für Strahlenschutz der GSF standen und danach aufgrund der Versuchsauswertung euthanasiert wurden, hier als Kontrollhunde dienen. Laut einer persönlichen Mitteilung von Dr. Krailling, der den Versuch leitete, waren die inhalierten Co-Mengen so gering, daß die Hunde als unbehandelt betrachtet werden können.

Bei den Versuchshunden stehen die malignen Tumoren an erster Stelle der Todesursachen, während bei den Kontrollhunden verschiedene andere Todesursachen und Infektionskrankheiten überwiegen. Erst an dritter Stelle folgen bösartige Tumoren.

Die sehr hohe Zahl an Tieren bei den LMU- u. JLU-Kontrolltieren, die durch Infektionskrankheiten starben, erklärt sich aus der Tatsache, daß es sich bei diesen Tieren um Privathunde handelte, die zum Teil jung und nicht geimpft waren.

Pankreasatrophien als Todesursache wurden nur bei bestrahlten Hunden gefunden und sind größtenteils strahlungsbedingt

(GEYER, S., SCHÄFFER, E.H., 1979).

Bei einem Tier aus den Sektionsbüchern der JLU konnte trotz ausführlicher Sektion und bakteriologischer und virologischer Untersuchung die Todesursache nicht festgestellt werden.

Tab. 11: Todesursachen bei Versuchs- und Kontrollhunden

Todesursachen	Anzahl an Hunden				
	Versuchshunde		Kontrollhunde		
	autolog	allogen	GSP	LMU	JLU
Verschiedenes ⁺⁺	2	-	5	43	29
Infektionskrankheiten	7	7	4	18	28
Euthanasie ⁺	14	17	32	-	-
Bösartige Tumoren	26	6	8	14	7
Beißerei	15	7	12	-	-
Herz-Kreislaufversagen	3	5	4	6	1
Pankreasatrophie	7	-	-	-	-
GvH	-	4	-	-	-
Unbekannt	-	-	-	-	1
Gesamt	74	46	65	81	66

⁺ beinhaltet abgegangene Hunde, die in anderen Experimenten verwendet wurden

⁺⁺ beinhaltet: Trauma, Hernien, Diabetes, Morbus Addison, Urämie, Hydrothorax, Intoxikation, Diskusprolaps, Thrombose, Ulcus, Epilepsie, degenerative Erkrankungen, Hydrocephalus.

4.2. Tumorzinzidenz nach GKB und KMT bei untersuchten Versuchshunden im Vergleich zu unbehandelten Kontrollhunden

Literatur

Siehe Inhaltsverzeichnis Punkt 2

Eigene Ergebnisse

Insgesamt wurden 175 Versuchshunde mit 220 Referenzhunden verglichen (Tab. 12).

Von den 175 Versuchshunden waren 57 Tumorträger (32.6 %). Dagegen wurden bei 220 Kontrolltieren nur 41 Tumorträger gefunden (18.6 %). Dieser Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrollhunden ist signifikant ($p < 0.01$).

Untersucht man die Gesamttumorträger weiter nach der Art der gebildeten Neoplasie, so ergeben sich jeweils signifikante bzw. hochsignifikante Unterschiede zwischen den Versuchs- und Kontrollhunden (Tab. 12).

Von den Versuchshunden entwickelten 43 (24.6%) einen malignen Tumor, dagegen bei den Kontrollhunden nur 27 (12.3%) ($p < 0.01$).

Bei den benignen Tumoren ist der gefundene Unterschied noch deutlicher. 38 Tumorträger bei den Versuchshunden (21.7%),

stehen 16 Tumorträger bei den Kontrollhunden (7.3%) gegenüber ($p \leq 0.001$).

Nicht so groß ist dagegen der Unterschied bei den tumorartigen Veränderungen. Diese wurden bei 15 Versuchshunden (8.6%) und bei 5 Kontrolltieren (2.3%) gefunden ($p \leq 0.01$).

Tab. 12: Anzahl der Tumorträger bei Versuchs- und Kontrollhunden

	Versuchshunde			Kontrollhunde											
				CSF			LNU			JDU			Gesamt		
	Anzahl	m/w	%	Anzahl	m/w	%	Anzahl	m/w	%	Anzahl	m/w	%	Anzahl	m/w	%
Hunde	175	87/88	100.0	73	50/23	100.0	81	38/43	100.0	66	34/32	100.0	220	122/98	100.0
mit Tumoren	57	26/31	32.6	20	6/14	27.4	14	10/4	17.3	7	3/4	10.6	41	19/22	18.6
mit malignen Tumoren	43	21/22	24.6	11	3/8	15.1	10	8/2	12.3	6	2/4	9.1	27	13/14	12.3
mit benignen Tumoren	38	19/19	21.7	12	4/8	16.3	4	2/2	4.9	0	-	-	16	6/10	7.3
mit tumorart. Veränderungen	15	8/7	8.6	4	1/3	5.5	0	-	-	1	1/0	1.5	5	2/3	2.3

Es ist nicht nur interessant die Anzahl der Tumorträger zu betrachten, sondern auch die Altersverteilung der insgesamt untersuchten Tiere und der Tumorträger bei Versuchs- und Kontrollhunden.

Dazu wurde in Tab. 13 das Alter der Hunde in Zwölf-Monatsintervalle eingeteilt und jeweils die untersuchten Tiere

und die Tumorträger in Anzahl und % bei Versuchs- und Kontrollhunden angegeben.

In der ersten Altersstufe bis zu 12 Monaten trat jeweils kein Tumor auf.

Tab. 13: Altersverteilung der Versuchs- u. Kontrollhunde

Alter in Mo.	Versuchshunde			Kontrollhunde		
	untersucht	Tumorträger		untersucht	Tumorträger	
		Anzahl	%		Anzahl	%
- 12	1	-	-	61	-	-
13 - 24	37	1	2.7	24	1	4.2
25 - 36	16	4	25.0	17	1	5.9
37 - 48	19	2	10.5	15	2	13.3
49 - 60	28	4	14.3	19	3	15.8
61 - 72	11	5	45.5	17	5	29.4
73 - 84	16	10	62.5	13	4	30.8
85 - 96	20	10	50.0	12	-	-
97 -108	10	6	60.0	7	1	14.3
109 -120	5	5	100.0	8	6	75.0
121 -132	5	4	80.0	14	9	57.1
133 -144	2	2	100.0	7	5	71.4
145 -156	1	1	100.0	4	4	100.0
157 -168	4	3	75.0	1	1	100.0
169 -180	-	-	-	-	-	-
181 -192	-	-	-	1	-	-
	175	57	32.6	220	41	18.6

Zwischen 25 und 36 Monaten liegen die Tumorträger bei den Versuchshunden mit 25 % deutlich über den Kontrollen mit 5.9 %. Deutlich erhöhte Anzahlen an Tumorträgern treten ab 61 Monaten in beiden Gruppen auf wobei die Versuchshunde immer über den Kontrollen liegen (Ausnahme bei einem Alter von 157-168 Monaten).

Stark erhöhte Tumorträgerzahlen bei den Versuchshunden ge-

genüber den Kontrollen finden sich in den Altersgruppen 61-72 Monate, 73-84 Monate und 97-108 Monate.

Ab einem Alter von 97 Monaten werden die untersuchten Gruppen allerdings zahlenmäßig zu klein um die errechneten Prozentzahlen realistisch auswerten zu können.

Faßt man die Altersgruppen aus Tab. 13 in zwei übergeordnete Altersgruppen von 0-84 Monaten und von 85-186 Monaten zusammen, so ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrollhunden bezüglich der Anzahl der Tumorträger.

Alter von 0-84 Monaten:

Von 128 Versuchshunden waren 26 Hunde (20.3%) Tumorträger, von 166 Kontrolltieren dagegen 16 Hunde (9.6%) ($p \ll 0.01$).

Alter von 85-168 Monaten:

Von 47 Versuchshunden waren 31 Tiere (66%) Tumorträger, von 53 Kontrollen 25 Hunde (47.2%) ($p \ll 0.05$).

Betrachtet man in diesen zwei Altersgruppen die Tumorträger mit malignen und benignen Tumoren getrennt voneinander, so ergeben sich ebenfalls signifikante Unterschiede.

Alter von 0-84 Monaten:

Von 128 Versuchshunden hatten 18 Tiere (14.1%) maligne Tumoren, von 166 Kontrollen 13 Tiere (7.8%) ($p < 0.07$).

Von 128 Versuchshunden hatten 16 Tiere (12.5%) benigne Tumoren, von 166 Kontrollen 3 Tiere (1.8%) ($p < 0.001$).

Alter von 85-168 Monaten:

Von 47 Versuchshunden hatten 25 Tiere (53.2%) maligne Tumoren, von 53 Kontrollen 14 Tiere (26.4%) ($p < 0.01$).

Von 47 Versuchshunden hatten 22 Tiere (46.8%) benigne Tumoren, von 53 Kontrollen 13 Tiere (24.5%) ($p < 0.05$).

In Abb. 4 u. 5 ist die Gesamtanzahl an Tumorträgern bei den Versuchshunden (Abb. 4a, Ordinate = Anzahl der Tumorträger, Abszisse = Alter der Hunde bei Tumordiagnose in Monaten) und Kontrollhunden (Abb. 5a) im Vergleich zu der Anzahl der jeweils untersuchten Versuchshunde (Abb. 4b, Ordinate = Anzahl der Versuchshunde, Abszisse = Alter der Hunde in Monaten) und Kontrollhunde (Abb. 5b) in Form von Säulendiagrammen dargestellt.

Die Abb. 4b u. 5b zeigen, daß die Zahl der untersuchten Versuchs- (Abb. 4b) und Kontrolltiere (Abb. 5b), von gewissen Schwankungen abgesehen, mit zunehmendem Alter abnehmen.

Abb.4a: Anzahl an Tumorträgern bei den Versuchshunden

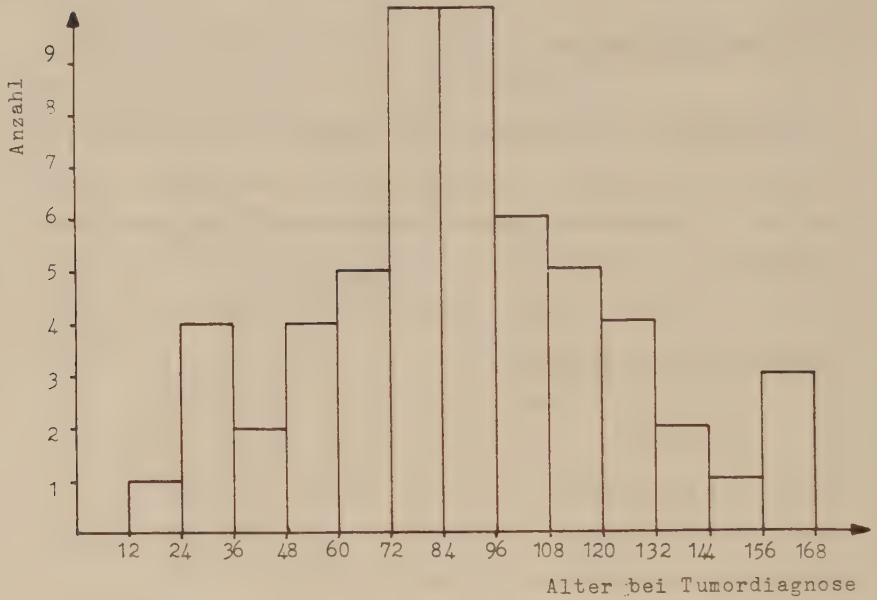


Abb.4b: Anzahl der untersuchten Versuchshunde

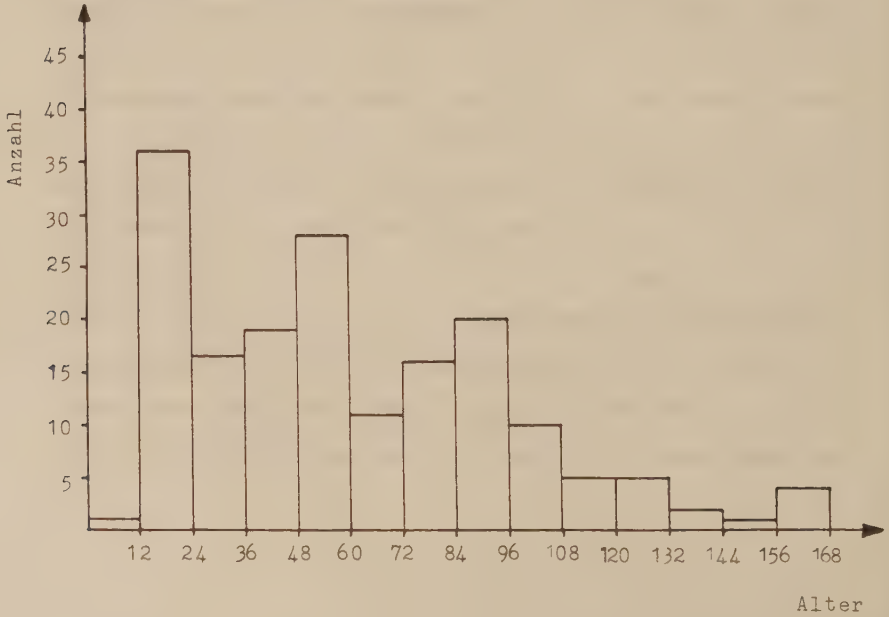


Abb. 5a: Anzahl an Tumorträgern bei den Kontrolltieren

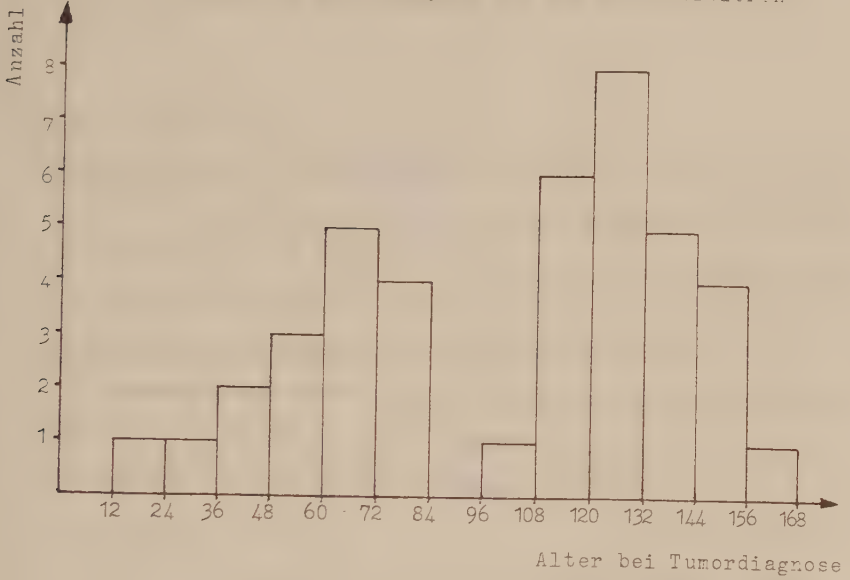
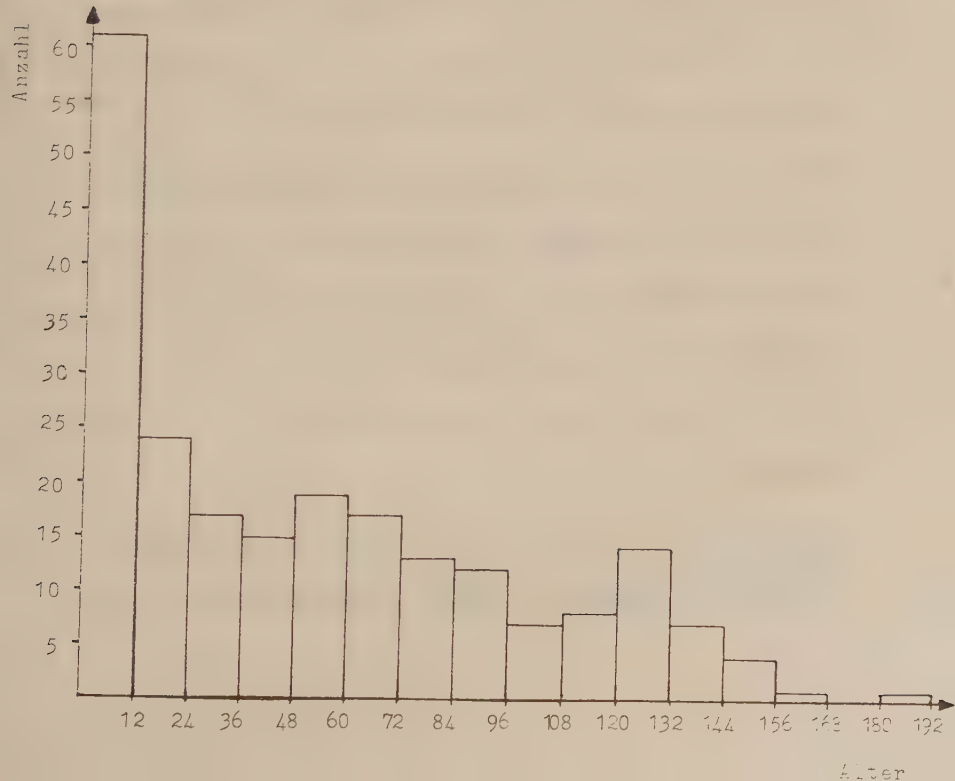


Abb. 5b: Anzahl der untersuchten Kontrollhunde



Dagegen steigt die Zahl der Tumorträger bei den Versuchshunden (Abb. 4a) ab einem Alter von 13 Monaten, mit einem Rückschritt zwischen 37 und 48 Monaten, an und erreicht in einem Alter von 73-96 Monaten ihren Höhepunkt, um dann von 97-156 Monaten kontinuierlich entsprechend der in diesen Altersgruppen untersuchten Versuchshunden, abzunehmen. Zwischen 157 und 168 Monaten liegt aufgrund der höheren Zahl von untersuchten Versuchshunden auch die Zahl der Tumorträger höher.

Bei den Kontrollhunden steigt die Zahl der Tumorträger (Abb. 5a, Ordinate = Zahl der Tumorträger, Abszisse = Alter der Hunde bei Tumordiagnose in Monaten) von 13-72 Monaten an, um dann wieder bis zu 84 Monaten leicht abzunehmen. In einem Alter von 85-96 Monaten wurde bei den Kontrolltieren kein Tumor gefunden.

Ab 97 Monaten steigt die Zahl der Tumorträger bei den Referenzhunden dann wieder an. Der Höhepunkt liegt hier jedoch im Vergleich zu den Versuchshunden (Abb. 4a) mit 121-132 Monaten in einem höheren Alter und nimmt dann wieder kontinuierlich bis 168 Monate ab.

Diskussion

Vergleichbare Untersuchungen bei Hunden wurden bislang nur in Amerika von DEEG et al. (1980, 1983) durchgeführt.

Danach haben Strahlenschimären ein um 5 mal höheres Risiko einen malignen Tumor zu bilden als unbehandelte Kontrolltiere. Auch bei Primaten ist dies nach KIRK et al. (1972) und BROERSE et al. (1978) der Fall. Beide Autoren berichten, daß bei bestrahlten Rhesusaffen Tumoren auftraten, bei den jeweiligen Kontrolltieren jedoch nicht. Auch die eigenen Untersuchungen zeigen, daß das Risiko, sowohl einen malignen, als auch einen benignen Tumor nach GKB und KMT zu bilden bei den Versuchshunden deutlich höher als bei unbehandelten Kontrolltieren ist.

Bei beiden genannten Spezies (Rhesusaffe und Hund) scheint nach GKB und autologer oder allogenen KMT ein erhöhtes Risiko zur Entstehung maligner und wohl auch benigner Tumoren zu bestehen.

Nach Untersuchungen von ANDERSEN u. ROSENBLATT (1969) ist der Hauptunterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Hunden die Tatsache, daß bösartige Neoplasien bei bestrahlten Hunden früher beobachtet werden.

Diese Feststellung kann aus den eigenen Ergebnissen bestätigt werden. Bei den eigenen Versuchshunden erreicht die Zahl der Tumorträger ihren höchsten Stand um fast 3 Jahre früher als bei den unbehandelten Kontrollhunden (Abb. 4a, 5a).

Ob dabei nach GKB und anschließender KMT alle Tumoren früher auftreten, oder nur Tumoren bestimmter Organsysteme bzw. bestimmte Tumorarten, wird in Punkt 4.5 näher untersucht.

4.3. Tumorspektrum ganzkörperbestrahlter Hunde im Vergleich zu unbehandelten Referenzhunden

Literatur

Früher nahm man an, daß der weitaus dominierende Spätschaden bei einer GKB des Menschen die durch die Bestrahlung der blutbildenden Organe hervorgerufene Leukämie sei (ICRP, 1969; UNSCEAR, 1962). Diese Ansicht gilt seit langem als überholt, da nach GKB auch in anderen Organen Strahlenkrebs auftritt (UNSCEAR, 1972, 1977, 1986; NAS-NRC, 1972, 1980). Beim Menschen können durch Strahlung in praktisch allen Geweben Neoplasien induziert werden, jedoch überwiegen gewisse Tumoren: Leukämie (BEEBE et al., 1978; JABLON, 1975; ROSSI u. KELLERER, 1974; UNSCEAR, 1977), Schilddrüsenkrebs (BEEBE u. KATO, 1975; NAS-NRC, 1972; POCHIN, 1976), Brustkrebs (BEEBE u. KATO, 1975; BOICE et al., 1978; ROSSI u. KELLERER, 1974; UNSCEAR, 1977), Lungenkrebs (ARCHER, 1977; ARCHER u. WAGONER, 1973; NAS-NRC 1972; UNSCEAR, 1977) und Knochenkrebs (BEEBE et al., 1978; MARSHALL u. GROER, 1977, UNSCEAR, 1977).

Bei bestrahlten Rhesusaffen starben bei einem Versuch von BROERSE et al. (1978) 6 von 9 bestrahlten Tieren an Tumoren, dagegen kein Kontrolltier. Bei den bestrahlten Affen wurde kein Fall von Leukämie beobachtet.

HUBBARD u. WOOD (1984) fanden bei 4 bestrahlten Rhesusaffen

Glomustumoren. Diese Tumorart wurde nach BROERSE et al. (1981) bisher nur bei bestrahlten Primaten gefunden.

HAYMAKER et al. (1971) fanden bei 3 von 10 bestrahlten Affen Gehirntumoren, die nach Ihren Angaben strahleninduziert sein müssen.

Aus Ganzkörperbestrahlungsversuchen mit Hunden liegen sehr wenige Ergebnisse bezüglich des Tumorspektrums vor.

Bei mit Röntgenstrahlen bestrahlten weiblichen Beagle-Hunden berichten ANDERSEN u. ROSENBLATT (1969), daß von den gefundenen Neoplasien 66 % Tumoren der Mamma und der übrigen Geschlechtsorgane waren. Neoplasien der Lunge fanden ANDERSEN u. ROSENBLATT (1969) in ihrem Versuch nur bei bestrahlten Hunden.

DEEG et al. (1980) fanden bei den von Ihnen untersuchten Hunden keine lymphoretikulären Tumoren, wie sie beim Menschen nach Organtransplantationen und bei bestrahlten Nagern mit KMT gefunden werden.

Auch in einer weiteren Arbeit fanden DEEG et al. (1983) keine lymphohämoetischen Tumoren bei bestrahlten Hunden. Das Spektrum der „soliden Tumoren“ war bei Versuchs- und Kontrollhunden gleich.

Eigene Ergebnisse

Vergleicht man die Organlokalisation der Tumoren und tumorartigen Veränderungen bei den bestrahlten Langzeitüberle-

bern (Tab. 5, S. 62) mit der bei den Kontrolltieren (Tab. 9 S. 77), und betrachtet man dabei nur die Ursprungsorgane der Neoplasien und ihren Prozentsatz an der Gesamtneoplasiezahl, so ergibt sich der in Tab. 14. dargestellte Zusammenhang.

Tab. 14: Anzahl der Tumoren der verschiedenen Ursprungsorgane in Prozent bei Versuchs- u. Kontrollhunden

Ursprungsorgane	Anzahl der Tumoren in % bei	
	Versuchshunden	Kontrollhunden
Haut	26.1	21.4
Weibl. Geschlechtsorg.	12.1	26.8
Verdauungsorgane	11.5	3.6
Organe mit innerer Sekretion	8.9	8.9
Blutgefäßsystem	8.9	7.1
Männl. Geschlechtsorg.	8.3	-
Atmungsorgane	7.6	6.9
Hämoopoetisches System	5.7	3.6
Harnorgane	4.4	3.6
Leber u. Gallenwege	3.2	3.6
Nervensystem	1.3	7.1
Brust- u. Bauchfell	1.3	-
Pankreas	0.7	1.6

Aus Tab. 14 ist ersichtlich, daß bei den Versuchs- und Kontrollhunden das Spektrum der Tumoren größtenteils identisch ist.

Eine Ausnahme bilden die Neoplasien der männl. Geschlechtsorgane mit 8.3% bei den Versuchstieren. Bei den zum Vergleich zur Verfügung stehenden Kontrollhunden wurden diese

Neoplasien nicht beobachtet.

Das gleiche gilt für Neoplasien des Brust- und Bauchfelles (1.3 % bei Versuchshunden).

Auf der anderen Seite wurden bei den Kontrolltieren 3.6 % Neoplasien des Stütz- und Bewegungsapparates gefunden, bei den Versuchshunden kein einziger Fall.

Sowohl bei Versuchs- als auch bei Kontrollhunden stehen Neoplasien der Haut und der weiblichen Geschlechtsorgane an der Spitze. Allerdings liegt der Prozentsatz der Neoplasien der weibl. Geschlechtsorgane bei den Kontrollen weitaus höher (26.8%) als bei den Versuchshunden (12.1%).

Neoplasien der Verdauungsorgane traten bei GKB-Chimären mit 11.5% deutlich häufiger auf als bei Kontrollhunden mit 3.6%.

Neoplasien des Hämopoetischen Systems traten bei den Kontrollen (8.9%) häufiger auf als bei den Versuchshunden (5.7%). Bei Neoplasien des Blutgefäßsystems lagen die Versuchshunde mit 8.9% leicht über den Kontrollen mit 7.1%.

Mit 7.1% Neoplasien des Nervengewebes überwogen die Kontrollen gegenüber den Bestrahlten mit 1.3%.

Ein weiterer deutlicher Unterschied besteht bei Neoplasien der Atmungsorgane. Hier stehen die Versuchshunde mit 7.6% dieser Neoplasien deutlich über den Kontrollen mit 3.6%.

Bisher wurden lediglich die Prozentzahlen der Neoplasien der jeweiligen Ursprungsorgane miteinander verglichen. In-

interessanter ist jedoch eine genauere Betrachtung der jeweiligen Tumorzahl, aufgeteilt nach malignen und benignen Tumoren (Tab. 15).

Tab. 15: Anzahl der Tumoren der verschiedenen Ursprungsorgane in Prozent bei Versuchs- u. Kontrollhunden, aufgeteilt in maligne und benigne Tumoren

Ursprungsorgane	Anzahl der Tumoren bei			
	Maligne		Benigne	
	Versuchst.	Kontrollen	Versuchst.	Kontrollen
Haut	6	2	26	7
Weibl. Geschlechtsorg.	9	10	9	5
Verdaungsorgane	7	2	5	-
Organe mit innerer Sekretion	7	2	7	3
Blutgefäßsystem	11	4	3	-
Männl. Geschlechtsorg.	1	-	12	-
Atmungsorgane	12	1	-	1
Hämoet. System	4	3	1	-
Harnorgane	5	2	2	-
Leber u. Gallenwege	3	1	1	1
Nervensystem	2	-	-	4
Pankreas	1	-	-	1
Brust- u. Bauchfell	1	-	1	-
Stütz- u. Bewegungsapp.	-	2	-	-

Aus Tab. 15 ergeben sich einige Unterschiede zwischen den Chimären und den Kontrollen:

1. Bei den Versuchshunden wurde eine sehr hohe Zahl an benignen Hauttumoren gefunden, bei den Kontrolltieren nicht.
2. Maligne und benigne Tumoren der Verdaungsorgane traten bei Versuchshunden häufiger auf als bei Kontrollen.

3. Maligne und benigne Tumoren des Blutgefäßsystems traten bei Versuchshunden häufiger auf als bei Kontrollen, benigne wurden nur bei Versuchshunden gefunden.
4. Maligne Tumoren des Hämopoetischen Systems waren bei Versuchs- und Kontrollhunden gleich häufig.
6. Maligne Tumoren des Nervensystems traten nur bei Versuchshunden auf, bei Kontrollhunden nur benigne.
7. Maligne Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane waren bei Versuchs- und Kontrollhunden gleich häufig.

Diskussion

Wie bei DEEG et al. (1983) ist auch bei den eigenen Untersuchungen das Spektrum der „soliden Tumoren“ bei Versuchs u. Kontrollhunden gleich. Im Gegensatz zu DEEG et al. (1980 und 1983), die bei bestrahlten Hunden und BROERSE et al. (1978), die bei bestrahlten Rhesusaffen keine Tumoren des Hämopoetischen Systems fanden, traten bei den eigenen Versuchshunden diese Tumoren genauso häufig wie bei den untersuchten Kontrolltieren auf.

Wie bei HAYMAKER et al. (1972), der bei 10 bestrahlten Rhesusaffen 3 mit Gehirntumoren fand, traten maligne Tumoren des Nervensystems nur bei den bestrahlten Hunden auf.

Im Gegensatz zum Menschen, bei dem nach GKB auch gehäuft Brustkrebs gefunden wird (BEEBE u. KATO, 1975; BOICE et al.

1978; ROSSI u. KELLERER, 1974; UNSCEAR, 1977) war die Anzahl der malignen Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane bei Versuchs- und Kontrollhunden gleich häufig.

Lungenkrebs tritt nach ARCHER (1977), ARCHER u. WAGONER (1973) und UNSCEAR (1977) beim Menschen nach GKB gehäuft auf. ANDERSEN u. ROSENBLATT (1969) fanden nur bei röntgenbestrahlten Hunden Neoplasien der Lunge. Praemaligne und maligne Tumoren (Tumorlets und primäre Lungenkarzinome) wurden auch bei unseren Hunden nur bei bestrahlten gefunden und scheinen somit strahleninduziert zu sein. Als ein Indiz für die Strahlenwirkung kann die beim Tumorlet gesehene Fibrosierung angesehen werden.

Im Gegensatz zu anderen Autoren, bei denen diesbezüglich keine Angaben gefunden wurden, haben in den eigenen Untersuchungen bestrahlte Hunde deutlich häufiger maligne und benigne Tumoren der Verdauungsorgane und des Blutgefäßsystems sowie benigne Tumoren der Haut als unbehandelte Kontrollhunde.

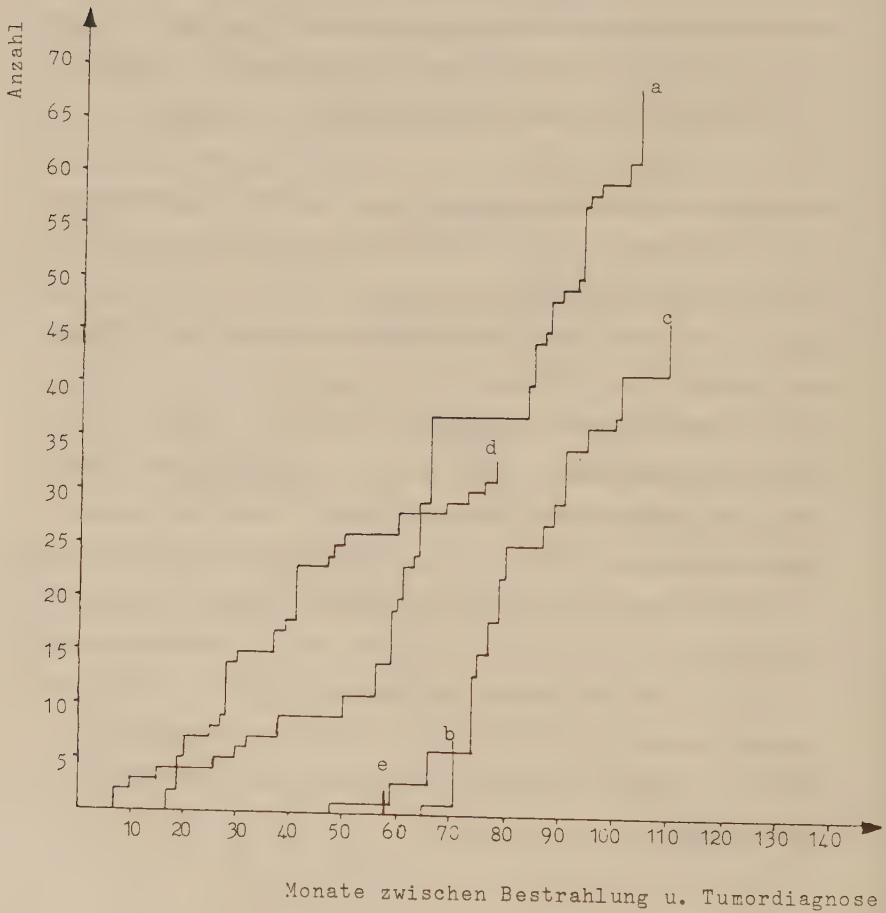
4.4. Einfluß der Bestrahlungsdosis und der Applikationsart auf die Tumorinzidenz bei Versuchshunden

4.4.1. Einfluß der Bestrahlungsgesamtdosis auf die Zeitspannen zwischen Bestrahlung und Diagnose von Tumoren und tumorartigen Veränderungen bei Versuchshunden

Die hier untersuchten Versuchshunde wurden mit Gesamtdosen von 5 Gy, 10 Gy, 13.3 Gy, 20 Gy, 24 Gy und 30 Gy bestrahlt. In den Gruppen a (5 Gy), c_1 (15 Gy) und c_2 (15 Gy) traten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes keine Tumoren oder tumorartigen Veränderungen auf.

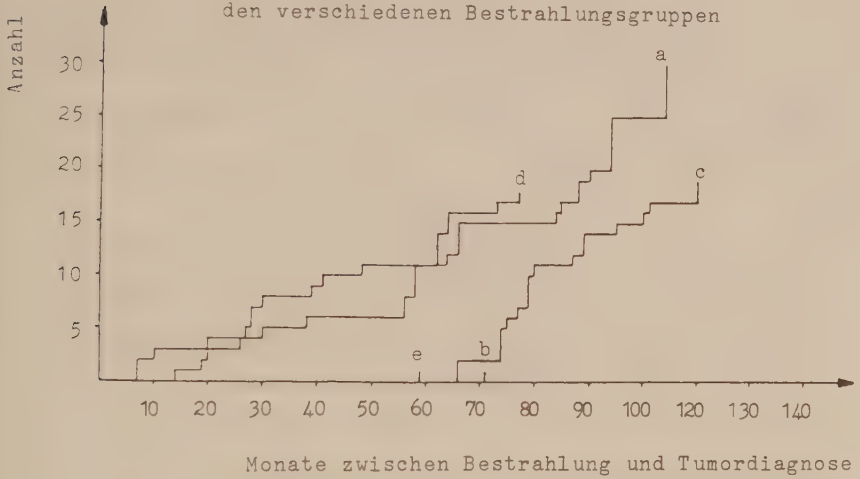
In den folgenden Abbildungen sind auf der Ordinate die Anzahl der Gesamttumoren (Abb. 31) sowie der malignen Tumoren (Abb. 32), der benignen Tumoren (Abb. 33) und der tumorartigen Veränderungen (Abb. 34) und auf der Abszisse die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose in Monaten angegeben. Da zwischen Hunden, denen autologes oder allogenes Knochenmark transplantiert wurde im Tumorspektrum kein Unterschied besteht, werden die Hunde, die die gleiche Gesamtdosis erhielten, in den folgenden Abbildungen als eine Gruppe zusammengefaßt.

Abb. 31: Zeitlicher Anstieg aller Tumoren in den verschiedenen Bestrahlungsgruppen



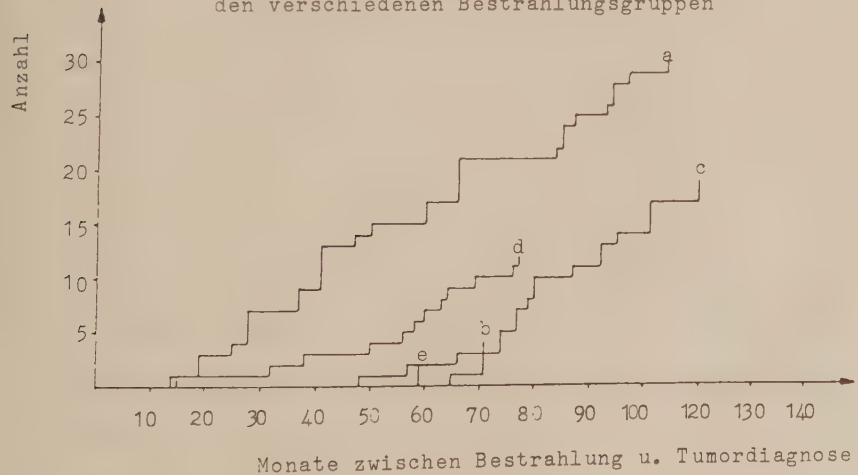
a = 10 Gy b = 13.3 Gy c = 20 Gy d = 24 Gy e = 30 Gy

Abb. 32: Zeitlicher Anstieg der malignen Tumoren in
den verschiedenen Bestrahlungsgruppen



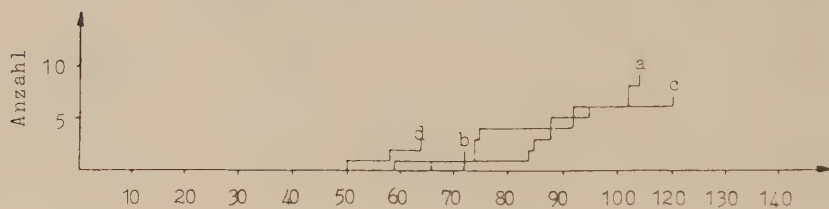
a = 10 Gy b = 13.3 Gy c = 20 Gy d = 24 Gy e = 30 Gy

Abb. 33: Zeitlicher Anstieg der benignen Tumoren in
den verschiedenen Bestrahlungsgruppen



a = 10 Gy b = 13.3 Gy c = 20 Gy d = 24 Gy e = 30 Gy

Abb. 34: Zeitlicher Anstieg der tumorartigen Veränderungen in den verschiedenen Bestrahlungsgruppen



Monate zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose

a = 10 Gy b = 13.3 Gy c = 20 Gy d = 24 Gy

Betrachtet man in diesen Abbildungen den zeitlichen Anstieg der Tumoren und tumorartigen Veränderungen bei den jeweiligen Gesamtdosen, so ist zu erkennen, daß bei einer Gesamtdosis von 24 Gy die Neoplasien früher nach Bestrahlung auftreten als bei einer Gesamtdosis von 20 Gy.

Da bei Gesamtdosen von 13.3 Gy und 30 Gy (Gruppe B und E) nur bei jeweils einem Hund Neoplasien auftraten, bleiben diese beiden Gruppen in dieser Auswertung unberücksichtigt. Betrachtet man nun den zeitlichen Anstieg der Tumoren bei Hunden, die mit 10 Gy Gesamtdosis bestrahlt wurden, so erwartet man, daß die Zeitspannen zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose noch größer sind als bei 20 Gy. Dies ist in keiner der Abbildungen der Fall.

Hierbei muß berücksichtigt werden, daß eine Anzahl von Hunden erst in einem hohen Lebensalter bestrahlt wurden. Bei diesen Tieren sind die gefundenen Zeitdifferenzen zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose sehr klein.

Aber auch ohne die Neoplasien dieser alten Hunde ist der jeweilige Verlauf nicht wie erwartet, sondern liegt immer vor dem der mit 20 Gy bestrahlten Hunde.

Zusammenfassend gilt für die eigenen Ergebnisse:

Hunde, die mit einer Gesamtdosis von 24 Gy bestrahlt wurden, zeigen früher maligne und benigne Tumoren und auch tumorartige Veränderungen als Hunde, die mit 20 Gy bestrahlt wurden.

Die Zeiten zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose bei Hunden die eine Gesamtdosis von 10 Gy erhielten, waren nicht, wie erwartet, länger als bei 20 Gy, sondern waren zum Teil sogar kürzer als bei einer Gesamtdosis von 24 Gy.

4.4.2. Einfluß der Strahlendosis und der Applikationsart auf die Inzidenz von Tumoren und tumorartigen Veränderungen bei Versuchshunden

Untersucht man alle 175 Versuchshunde unabhängig von der Art des transplantierten Knochenmarks nur nach der Gesamtdosis und vergleicht die Anzahl der Versuchshunde bei einer bestimmten Gesamtdosis mit der Anzahl an Tieren, die Tumoren entwickelt haben, so nimmt die Anzahl an Tumorträgern mit steigender Dosis zu.

Tabelle 15 zeigt die Gesamtdosis, die Anzahl der Versuchstiere und Tumorträger und den Prozentsatz an Tumorträgern, die Anzahl an malignen bzw. benignen Tumoren und die tumorartigen Veränderungen

Bei der Auswertung der Tabelle 15 muß berücksichtigt werden daß beide Tiere die 5 Gy erhielten, am Ende des Beobachtungszeitraumes noch lebten. Auch ist die Zahl von nur 2 Tieren, ebenso wie von 6 Tieren bei 13.3 Gy und von 2 Tieren bei 30 Gy zu gering um statistisch ausgewertet werden

zu können. Ebenfalls ausgeklammert werden muß die 15 Gy-Gruppe, da bei Ende des Beobachtungszeitraumes noch 15 Tiere lebten, und 2 Hunde nicht älter als 2 Jahre wurden.

Tab. 15: Versuchshunde und Tumorträger in den Dosisgruppen

Gesamtdosis in Gray	Versuchstiere	Tumorträger	%	Anzahl der Neoplasien		
				maligne	benigne	tumorartig
5.0	2 ⁺	--	--	--	--	--
10.0	79	23	29.1	30	30	9
13.3	6 ⁺	1	16.7	1	4	2
15.0	18	--	--	--	--	--
20.0	43	14	32.6	19	19	7
24.0	25	18	72.0	18	12	3
30.0	2 ⁺	1	50.0	1	2	--
Gesamt	175	57	32.6	69	67	21

⁺ Diese Gruppen werden wegen zu geringer Tierzahlen nicht berücksichtigt

Betrachtet man dagegen nicht nur die Hunde mit Tumoren, sondern auch bei jedem Tumorträger jeweils die Anzahl der gebildeten Tumoren und tumorartigen Veränderungen, so er-

gibt sich folgendes Bild für alle Neoplasien:

Gesamtdosis

<u>in Gray</u>	<u>Tumorträger</u>	<u>Neoplasien</u>	<u>Neoplasien/Tier</u>
10.0	23	69	3.0/Tier
13.3	1	7	7.0/Tier
20.0	14	45	3.2/Tier
24.0	18	33	1.8/Tier
30.0	1	3	3.0/Tier

Maligne Tumoren:

Gesamtdosis

<u>in Gray</u>	<u>Tumorträger</u>	<u>Maligne T.</u>	<u>Neoplasien/Tier</u>
10.0	18	30	1.7/Tier
13.3	1	1	1.0/Tier
20.0	12	19	1.6/Tier
24.0	11	18	1.6/Tier
30.0	1	1	1.0/Tier

Benigne Tumoren:

Gesamtdosis

<u>in Gray</u>	<u>Tumorträger</u>	<u>Benigne T.</u>	<u>Neoplasien/Tier</u>
10.0	15	30	2.0/Tier
13.3	1	4	4.0/Tier
20.0	11	19	1.7/Tier
24.0	10	12	1.2/Tier
30.0	1	2	2.0/Tier

Tumorartige Veränderungen:

Gesamtdosis

<u>in Gray</u>	<u>Tumorträger</u>	<u>Tumorartige</u>	<u>Neoplasien/Tier</u>
10.0	6	9	1.5/Tier
13.3	1	2	2.0/Tier
20.0	4	7	1.8/Tier
24.0	3	3	1.0/Tier

Läßt man nun wieder die 13.3 Gy- und 30 Gy -Gruppe wegen zu geringer Versuchstierzahl außer Acht, so ergibt sich für

die Anzahl maligner Tumoren pro Tier bei 10 Gy, 20 Gy und 24 Gy ein Wert von 1.6 bzw. 1.7 Tumoren/ Tier.

Bei den benignen Tumoren sinkt dieser Wert von 2.0 Tumoren/ Tier bei 10 Gy auf 1.7 Tumoren/Tier bei 20 Gy und weiter auf 1.2 Tumoren/Tier bei 24 Gy Gesamtdosis ab.

Bei den tumorartigen Veränderungen schwankt der Wert zwischen 1.0 Veränderungen/Tier bei 24 Gy und 1.8 Veränderungen/Tier bei 20 Gy. Für 10 Gy Gesamtdosis liegt er bei 1.5 Veränderungen/Tier.

Insgesamt ergibt sich bei den untersuchten Versuchstieren für alle Tumoren und tumorartigen Veränderungen eine Zahl von 2.8 Neoplasien/Tier für alle Bestrahlungsdosen.

Betrachtet man die verschiedenen Gesamtdosisgruppen nun getrennt nach der Art des transplantierten Knochenmarks, so ergeben sich für die 10 Gy- und 20 Gy -Gruppen sowohl bei der Gesamtneoplasieanzahl/Tier als auch bei den malignen Tumoren/Tier zwischen autolog und allogenen transplantierten Hunden deutliche Unterschiede.

Neoplasien, gesamt:

<u>Gesamtdosis/transpl.KM</u>	<u>Tumoren/Tier</u>
10 Gy/autolog	2.2
10 Gy/allogene	<u>4.9</u>
20 Gy/autolog	3.1
20 Gy/allogene	<u>5.0</u>

Maligne Tumoren:

<u>Gesamtdosis/transpl.KM</u>	<u>Tumoren/Tier</u>
10 Gy/autolog	1.3
10 Gy/allogene	<u>2.3</u>
20 Gy/autolog	1.5
20 Gy/allogene	<u>3.0</u>

Wie aus den obigen Zahlen ersichtlich ist, haben bei den hier untersuchten Versuchstieren Hunde, denen allogenes KM transplantiert wurde, insgesamt und bei den malignen Tumoren insbesondere eine höhere Tumorzahl/Tier als Hunde, denen nach der Bestrahlung autologes KM transplantiert wurde. Für benigne Tumoren und tumorartige Veränderungen konnte dies nicht bestätigt werden.

Auch unabhängig von der jeweiligen Gesamtdosis und unter Zugrundelegung der gesamten Versuchszahlen ergeben sich für allogen transplantierte Hunde (8 Tiere mit 39 Neoplasien) 1.8 Neoplasien/Tier gegenüber 2.4 Neoplasien für autolog transplantierte Hunde (49 Tiere mit 118 Neoplasien).

4.4.3. Einfluß des Bestrahlungszeitraumes auf die Tumorzinzenz bei den Versuchshunden

Eine Untersuchung und Auswertung der verschiedenen Fraktionierungsmodelle im Hinblick auf die Entstehung von Tumoren ist Aufgrund zu geringer Versuchstierzahlen in den meisten Versuchsgruppen (vergl. S. 43-47) nicht sinnvoll.

Lediglich in der Versuchsgruppe C (20 Gy, autologe KMT) und in der Gruppe D (24 Gy, autologe KMT) soll, wie durch die folgende Tabelle 16 dargestellt, versucht werden einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Bestrahlungstage und

des Fraktionierungszeitraumes und der Anzahl an Tumorträgern in den Untergruppen herzustellen.

Tab. 16: Zusammenhang zwischen Fraktionierungszeitraum, Bestrahlungstagen und Anzahl an Tumorträgern

Fraktionierungs- zeitraum (Tage)	Gruppe	Bestrahlungstage	Anzahl der Versuchstiere	Anzahl der Tumorträger	
3	C ₂	-3, -2, -1	3	3	▼
5	C ₂₊₃	-5, -3, -1	8	4	
7	C ₄	-7, -4, -1	18	6	
5	D ₃	-5, -4, -3, -2, -1,	1	1	▼
7	D ₂	-7, -5, -3, -1,	14	11	
7	D ₂₊₄	-7, -6, -5, -4, -3, -2, -1,	10	6	

Aus Tabelle 16 ergibt sich bei gleicher Gesamtdosis ein Absinken der Tumorträgerzahl durch eine gleichmäßige Verteilung der Einzelfractionen über einen größeren Bestrahlungszeitraum.

4.5. Latenzzeiten zwischen Geburt und Tumordiagnose und zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose und mögliche Geschlechtsdispositionen:

In diesem Kapitel werden die Latenzzeiten der Tumoren und tumorartigen Veränderungen (Zeit zwischen Geburt und Tumordiagnose) sowie die Zeitspannen zwischen der Bestrahlung und der Tumordiagnose vorgestellt. Aufgrund der besseren Übersichtlichkeit werden die Latenzzeiten der verschiedenen Tumoren nach den Ursprungsorganen oder Organsystemen der gefundenen Tumoren getrennt vorgestellt.

Angaben der Literatur bezüglich der Tumorfrequenz in Korrelation mit dem Alter und dem Geschlecht der Hunde werden mit den eigenen Ergebnissen verglichen (siehe Punkt 4.1.1.)

Die zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose gefundenen Zeiten werden lediglich angegeben aber wegen fehlender Vergleichsmöglichkeiten nicht diskutiert.

4.5.1. Latenzzeiten bei Tumoren des Haematopoetischen Systems

4.5.1.1. Milz

Literatur

Über das Alter und das Geschlecht der an Milztumoren erkrankten Hunde fanden sich in der Literatur wenige bzw. keine Angaben. Nach Susanne KUSCH (1985) liegt das Durchschnittsalter maligner Milztumoren (Sarkome) bei Hunden bei 10.29 Jahren (5 - 13 J.). Nach MOULTON (1978) sind Lymphome der Milz (= noduläre lymphatische Hyperplasien) häufige Befunde bei 8 Jahre alten und älteren Hunden, selten jedoch bei unter 2 Jahre alten Tieren.

Eigene Ergebnisse

Es wurden 1 Retikulumzellsarkom, 1 Leiomyom und 4 Lymphome gefunden.

Haemangioendotheliome, Haemangiome und Leukosen werden bei den Tumoren der Blutgefäße oder als eigener Punkt behandelt. Das Alter der mit den genannten Milztumoren befallenen Hunde betrug 7.6 Jahre (5.9 - 9.7 J.).

Die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose betrug 5.8 Jahre (4.2 - 7.8 J.).

Es waren 4 Rüden und 2 Hündinnen betroffen.

Diskussion

Das Alter der eigenen Hunde mit Milztumoren und Hyperpla-

sien (5.9 - 9.7 J.) konnte nur mit den Angaben von KUSCH (1985) und MOULTON (1978) verglichen werden. Aufgrund des Fehlens weiterer vergleichbarer Daten und der Tatsache, daß im eigenen Untersuchungsgut jeweils nur ein maligner und ein benigner Tumor auftrat, sollen die eigenen Altersangaben nicht interpretiert werden. Der Aussage MOULTON's, daß noduläre Hyperplasien der Milz bei unter 2 Jahre alten Hunden selten sind, kann zugestimmt werden, da auch im eigenen Untersuchungsgut keine noduläre Hyperplasie der Milz bei einem Tier unter 2 Jahren auftrat. Allerdings lagen die eigenen Fälle zum Teil schon vor dem von MOULTON angegebenen Inzidenzgipfel von 8 Jahren.

4.5.1.2. Latenzzeiten bei Leukose und Lymphosarkomatose

Literatur

Während Tumoren beim Hund allgemein ab dem 6. Lebensjahr zunehmen, treten Haemoblastosen meist zwischen dem 4. - 8. Lebensjahr auf (FIEDLER, 1975). Zu den gleichen Ergebnissen kommen viele andere Autoren (MEIER, 1957a; v. SANDERSLEBEN, 1961; WEIßE, 1967; STÜNZI, 1970; v. SANDERSLEBEN et al., 1973), die als „tumorfähiges Durchschnittsalter“ für diese Art von Tumoren beim Hund 5.5 - 5.9 Jahre angeben. MOULTON (1978) findet bei jungen Hunden keine Leukosen und

gibt als Altersmittel des Auftretens 9 Jahre an. Dagegen liegen bei SCHNEIDER (1983) die Mehrzahl der Fälle bei den zwölfjährigen Hunden. Weitere Angaben machen COHEN et al. (1959) mit 7.7 Jahren und KUSCH (1985) mit 6.81 Jahren. MEIER (1957a), JARRETT et al. (1966), PRIESTER (1967), und DORN et al. (1967) fanden bei an Haemoblastosen erkrankten Hunden keinen Unterschied des Tumorauftretens zwischen den Geschlechtern. Bei BÄCKGREN (1965) und v. SANDERSLEBEN (1961) waren mehr männliche, bei COHEN et al. (1959) mehr weibliche Hunde betroffen. Bei KUSCH (1985) waren die männlichen Tiere ebenfalls leicht in der Überzahl. Dies mag mit der Tatsache zusammenhängen, daß bevorzugt männliche Hunde gehalten werden

Eigene Ergebnisse

Es wurden 2 lymphatische Leukosen und eine generalisierte Lymphosarkomatose gefunden.

Das Alter dieser Tiere betrug 7.1 Jahre (5.3 - 8.6 J.), die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose 6.1 Jahre (4 - 7.8 J.).

Betroffen waren 2 Rüden und 1 Hündin.

Diskussion

Mit einem Durchschnittsalter der untersuchten Tiere von 7.1 Jahren (5.3 - 8.6 J.) deckt sich das Ergebnis mit dem von FIEDLER (1975), MEIER (1957a) WEIßE (1967), STÜNZI (1970), v. SANDERSLEBEN (1961) und KUSCH (1985) angegebenen Bereich von 4 - 8 Jahren. Nach zwei umfangreichen amerikanischen Untersuchungen erkrankten in den USA die Hunde erst in einem wesentlich höheren Alter:

MOULTON (1978) gibt ein Durchschnittsalter von 9 Jahren an, bei SCHNEIDER (1983) lag der Höhepunkt der Alterskurve bei den zwölfjährigen Hunden, im eigenen Untersuchungsgut dagegen bei 7.1 Jahren. Ein anderes Ergebnis aus den USA, das dem eigenen entspricht, stammt von COHEN et al. (1959) der das Alter bei an Hämoblastosen erkrankten Hunden ebenfalls mit 7.1 Jahren angibt.

Im eigenen Untersuchungsgut erkrankten zwar mehr Rüden als Hündinnen (2:1), doch kann Aufgrund von nur 3 Fällen nicht von einer gesicherten statistischen Disposition für männliche Hunde gesprochen werden. Deshalb soll weder zu den von MEIER (1957a), JARRETT et al.(1966), PRIESTER (1967), und DORN et al. (1967) (gleiche Geschlechtsverteilung beim Leukosekomplex), noch zu denen von v. SANDERSLEBEN (1961), BÄCKGREN (1965) und KUSCH (1985) (Überwiegen von Rüden) und auch nicht zu den von COHEN et al. (1959) (Überwiegen der Hündinnen) gemachten Angaben Stellung genommen werden.

4.5.2. Latenzzeiten bei Tumoren des Blutgefäßsystems

Literatur

Die Altersangaben für das Auftreten von Tumoren des Blutgefäßsystems liegen bei den verschiedenen Autoren zwischen 6 und 10 Jahren. Bei WALLER und RUBARTH (1967) liegt das Durchschnittsalter bei 9.5 Jahren, bei KLEINE et al. (1970) bei 10 Jahren, STANNARD und PULLEY (1978) geben 9 - 10 Jahre an, PEARSON u. HEAD (1976) 9.9 Jahre, OKSANEN (1978) 9 Jahre und KUSCH (1985) 9.4 Jahre. Lediglich BINGEL et al. (1974) weichen mit 6.2 Jahren von den anderen Autoren ab. Nach Auffassung der meisten Autoren (WALLER u. RUBARTH, 1967; KLEINE et al., 1970; PRIESTER, 1967; PEARSON u. HEAD, 1976; LOTT-STOLZ, 1979; KUSCH, 1985; GEISEL et al., 1986) sind mehr männliche als weibliche Hunde von Hämangioendotheliomen betroffen, ganz im Gegensatz zum Menschen, bei dem dieser hier seltene Tumor überwiegend bei Frauen beobachtet wurde (MEIER, 1957b). OKSANEN (1978), HIRSCH et al. (1981) sowie BERG u. WINGFIELD (1985) halten diese Tumorart für geschlechtsunabhängig.

Eigene Ergebnisse

Es wurden 11 Haemangioendotheliome, 2 kavernöse Haemangiome und 1 Glomustumor gefunden.

Das Alter der betroffenen Tiere betrug 8 Jahre (2.9 - 13.5 J.), die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose 5.9 Jahre (1.3 - 8.7 J.).

Die Geschlechtsverteilung war ausgeglichen (7 Rüden u. 7 Hündinnen).

Diskussion

Das erreichte Durchschnittsalter der eigenen, an Tumoren des Blutgefäßsystems erkrankten Hunden, lag mit 8 Jahren deutlich unter der Mehrzahl der veröffentlichten Altersangaben von 9 - 10 Jahren (KLEINE et al., 1970; PEARSON u. HEAD, 1976; OKSANEN, 1978; STANNARD u. PULLEY, 1978; WALLER u. RUBARTH, 1967) und über der von BINGEL et al. (1974) mit 6.2 Jahren gemachten Angabe.

Durch Bestrahlung kommt es an Zellen und am Gefäßbindegewebe zu degenerativen Veränderungen. Diese Gefäßschäden (angiomesenchymale Läsionen) sind von besonderer Bedeutung, da sie nach GÖSSNER (1972) häufig die wesentliche Grundlage für die Entwicklung von Spätschäden, wie Tumoren, sind. Maligne Hämangioendotheliome kommen beim Hund, verglichen mit anderen Tierarten und dem Menschen, besonders häufig als spontane Tumoren vor (GEISEL et al. 1986). Die Tatsache,

daß die bei den untersuchten Hunden gefundenen Latenzzeiten dieser Tumoren im Vergleich zur Literatur deutlich verkürzt waren, läßt aber den Schluß zu, daß es sich hierbei um strahleninduzierte Tumoren handelt. Diese strahleninduzierten Tumoren des Blutgefäßsystems haben deutlich kürzere Latenzzeiten als spontan auftretende Tumoren bei unbehandelten Hunden.

Aufgrund der eigenen Ergebnisse und in Übereinstimmung mit OKSANEN (1978), HIRSCH et al. (1981) sowie BERG u. WINGFIELD (1985), scheint keine Geschlechtsdisposition bei Tumoren der Blutgefäße vorzuliegen. Dagegen steht die Auffassung von WALLER u. RUBARTH (1967), KLEINE et al. (1970), PRIESTER (1967), PEARSON u. HEAD (1976), LOTT-STOLZ (1979), KUSCH (1985) und GEISEL et al. (1986), die Tumoren des Gefäßbindegewebes gehäuft beim Rüden sehen.

4.5.3. Latenzzeiten bei Tumoren der Lunge

Literatur

Nach der von MOULTON (1978) aus mehreren Arbeiten erstellten Zusammenfassung ist das Alter der Hunde mit Lungentumoren konstant 10.75 Jahre. Auch NIELSEN et al. (1983) berichtet, daß Lungentumoren beim Hund ab 10 - 11 Jahren auftreten und damit über dem üblichen Krebsalter liegen.

Nach SEDLMEIER u. DAHME (1958) waren die an Lungentumoren erkrankten Hunde im Schnitt 10.1 Jahre, nach de BOER (1969) 10.4 Jahre und nach STÜNZI (1971) 11.5 Jahre alt. Bis auf die kurzen Berichte von NIELSEN u. HORVARA (1960) und TENNISSEN u. STOKDORF (1981), die beide etwas mehr Hündinnen als Rüden von Lungentumoren befallen fanden, lagen in der Literatur keine Hinweise für ein geschlechtsbezogenes Vorkommen primärer Lungentumoren vor.

Eigene Ergebnisse

Es wurden 2 primäre Lungenkarzinome, 1 Retikulumzellsarkom und 9 Bronchial-Karzinome vom „tumorlet type“ (PARK, 1980) gefunden.

Das Alter der betroffenen Hunde betrug, die Fälle mit Bronchial-Karzinomen ausgenommen, 7.9 Jahre (6.8 - 8.6 J.), das Alter der Tiere mit Bronchial-Karzinomen betrug 5.5 Jahre (1.8 - 8.6 J.).

Die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose betrug, ausgenommen die Fälle mit Bronchial-Karzinomen 6.1 Jahre (4.8 - 8.6 J.) und mit 3.7 Jahre (1.2 - 7.8 J.).

Es waren insgesamt 4 Rüden und 8 Hündinnen betroffen.

Diskussion

Der Altersdurchschnitt der Hunde mit Lungentumoren liegt, das Bronchial-Karzinoid nicht mitgerechnet, bei 7.9 Jahren, und mit den Fällen von Bronchial-Karzinoiden bei 5.5 Jahren und damit auffallend weit unter den Angaben anderer Autoren (MOULTON, 1978; SEDLMEIER u. DAHME, 1958; de BOER, 1969; STÜNZI, 1971; KUSCH, 1985).

Informationen über die Karzinogenese des Respirationstrakts durch externe Bestrahlung kommen meist von mit Röntgen-, Gammastrahlen und Neutronen ganzkörperbestrahlten Tieren. Allerdings ist die Induktionsfrequenz, verglichen mit der Frequenz von Tumoren anderer Organe, gering. Deshalb liegen auch wenig Informationen bezüglich der Pathogenese vor. Nach BAIR (1986) sind Adenokarzinome die am häufigsten beobachteten strahleninduzierten Lungentumoren. Gleichzeitig ist dieser Tumor aber auch der häufigste spontan auftretende Tumortyp. Nach FRITZ et al. (1982) ist zwar die Frequenz maligner Tumoren bei bestrahlten und unbestrahlten Hunden gleich, aber bei den bestrahlten Hunden treten maligne Tumoren signifikant früher auf.

Die bei den eigenen bestrahlten Hunden gefundenen Bronchial Karzinoide vom „tumorlet type“ sind nach PARK (1980) mehr von akademischem als von klinischem Interesse, da sie fast ausschließlich, wie auch bei dieser Untersuchung, als Zufallsbefunde bei den Sektionen gefunden wurden. Allerdings muß diesen Veränderungen, vor dem Hintergrund der nach Be-

strahlung z.B. von GÖSSNER (1972) gefundenen Lungenfibrosen, Bedeutung zugemessen werden. Bisher wurden nur sehr wenige Beispiele dieser Karzinoide gefunden, die in die regionalen Lymphknoten metastasierten (PARK, 1980). Offen bleibt jedoch die Frage, ob diese neoplastischen Veränderungen nicht als mögliche Vorstufen späterer hochmaligner Lungentumoren gesehen werden müssen.

Die Latenzzeiten der gefundenen Lungentumoren, insbesondere die der Bronchial-Karzinoide vom „tumorlet type“ sind nach Bestrahlung deutlich kürzer als die bei, in der Literatur beschriebenen, unbehandelten Hunden.

Wie bei NIELSEN u. HORVARA (1960) und TENNISSEN u. STOKDORF (1981) ergab sich auch in der vorliegenden Arbeit ein Überwiegen von Hündinnen bei den an Lungentumoren erkrankten Tieren.

4.5.4. Latenzzeiten bei Tumoren der Verdauungsorgane

4.5.4.1. Mund- und Rachenhöhle

Literatur

Die Angaben über das Durchschnittsalter der Hunde mit Tumoren der Mund- und Rachenschleimhaut (Karzinome, Melanome u. Sarkome) liegen zwischen 9 und 10.7 Jahren. BRODEY (1960) gibt für maligne Tumoren 10.7 Jahre an, v. BROZOWSKY (1962)

8.3 Jahre für Karzinome, COHEN et al. (1964) 10.7 Jahre für Melanome und 7.9 Jahre für Sarkome, TODOROFF u. BRODEY (1979) für maligne Tumoren 10 Jahre, KUSCH (1985) ca. 8 Jahre für Sarkome, 9 - 10 Jahre für Karzinome und 11.7 Jahre für Melanome.

Im Material von STÜNZI u. RUSTERHOLZ (1958), BRODEY (1960), v. BROZOWSKY (1962) und auch bei COHEN et al. (1964) und TODOROFF u. BRODEY (1979) dominiert bei den Tumoren der Mund- u. Rachenschleimhaut das männliche Geschlecht.

Eigene Ergebnisse

Es wurden 1 lymphatische Hyperplasie der Tonsillen, 1 Adenokarzinom der Speicheldrüse, 1 Epulis acanthomatosa, ein Epulis sarcomatosa, 1 Epulis fibrosarcomatosa und 4 fibromatöse Epuliden gefunden.

Das Alter der Tiere betrug 7.5 Jahre (5.4 - 10.7 J.), die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose 6.1 Jahre (2.5 - 8.4 J).

Es waren 3 Rüden und 6 Hündinnen betroffen.

Diskussion

Die eigenen Ergebnisse bezüglich der Altersverteilung bei Tumoren der Mund- u. Rachenschleimhaut lagen mit durchschnittlich 7.5 Jahren unter denen anderer Autoren

v. BROZOWSKY, 1962; BRODEY, 1960; COHEN et al., 1964; TODOROFF u. BRODEY, 1979; KUSCH, 1985). Dies mag an der Tatsache liegen, daß im eigenen Material nur 3 maligne Tumoren, aber 5 benigne und 1 tumorartige Veränderung auftraten. Betrachtet man nur die malignen Tumoren, so ergibt sich ein Durchschnittsalter von 8.0 Jahren für Sarkome und 6.8 Jahre für das Adenokarzinom. Diese Angaben sind zwar statistisch nicht beweisend, doch entspricht dann das Alter für Sarkome den von COHEN et al. (1964) mit 7.9 Jahren bzw. KUSCH (1985) mit ca. 8 Jahren gemachten Angaben.

Die Geschlechtsverteilung der Hunde mit Tumoren der Mund- u. Rachenhöhle entspricht - mit einem Übergewicht der Hündinnen - nicht den in der Literatur gemachten Angaben (STÜNZI u. RUSTERHOLZ, 1958; BRODEY, 1960; v. BROZOWSKY, 1962; COHEN et al., 1964; TODOROFF u. BRODEY, 1979).

4.5.4.2. Latenzzeiten bei Magen- und Darmtumoren

Literatur

Die in der Literatur von verschiedenen Autoren gemachten Altersangaben für Magen- u. Darmtumoren variieren je nach Tumorart beträchtlich. MURRAY et al. (1972) gibt für Magentumoren 6 - 12 Jahre an, LINGEMANN et al. (1971) ebenfalls

für Magentumoren 3 - 13 Jahre, LANDES u. v. SANDERSLEBEN (1985) für Magenkarzinome 8.9 Jahre, LEISEGANG (1958) für Darmkarzinome 7 - 14 Jahre, SCHÄFFER u. SCHIEFER (1968) für Darmkarzinome 9 Jahre, KRIEG (1964) für Darmsarkome 4 - 8 Jahre und KUSCH (1985) für Magen- und Darmtumoren 6 - 12 Jahre.

Bei Tumoren des Magens gaben LINGEMANN et al. (1971), MURRAY et al. (1972) und KRAUßER (1985) ein Vorherrschen der Rüden an. Dagegen wurden für Tumoren des Darmes keine Geschlechtspraedispositionen veröffentlicht.

Eigene Ergebnisse

Es wurden 2 papillär-tubuläre Adenokarzinome und 5 hyperplastische Polypen des Magens und 1 Fibrosarkom und 1 Leiomyosarkom des Darmes gefunden.

Das Alter dieser Hunde betrug 8.6 Jahre (6.8 - 10.3 J.), die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose 7.2 Jahre (4.8 - 9.2 J.).

Es waren 5 Rüden und 4 Hündinnen betroffen.

Diskussion

Die eigenen Ergebnisse stimmen mit denen in der Literatur überein. Betrachtet man nur das Durchschnittsalter bei Ma-

gentumoren (ohne hyperplastische Polypen, da laut WHO nicht einmal praemaligne), so ergeben sich 8.1 Jahre, dies entspricht den Angaben von MURRAY et al. (1972), LINGEMANN et al. (1971) und KUSCH (1985).

Betrachtet man dagegen nur die Magenkarzinome (10.2 J.), so liegt dieser Wert über den von LANDES u. v. SANDERSLEBEN (1985) angegebenen 8.9 Jahren, entspricht aber ebenfalls den Angaben von MURRAY et al. (1972) , LINGEMANN et al. (1971) und KUSCH (1985).

Das von LINGEMANN et al. (1971), MURRAY et al. (1972) und KRAUßER (1985) gefundene Vorherrschen von Rüden bei Tumoren des Magens kann wegen einer zu geringen Zahl an untersuchten Tieren nicht bestätigt werden.

Von Tumoren des Darmes waren je 1 Rüde und 1 Hündin betroffen.

4.5.5. Latenzzeiten bei Tumoren der Leber und der Gallenwege

Literatur

Bei TRIGO et al. (1982) beträgt das durchschnittliche Alter von Hunden mit Lebertumoren 10.2 Jahre (5 - 16 J.), bei STÜNZI u. LOTT-STOLZ (1965) 10.4 Jahre, bei STROMBECK (1978) 10.3 Jahre und bei KUSCH (1985) 9.77 Jahre. Über 80%

der Hunde mit Lebertumoren waren bei PATNAIK et al. (1980, 1981) über 10 Jahre alt.

Beide Geschlechter waren nach STROMBECK (1978) und KUSCH (1985) gleich häufig betroffen. Auch MOULTON (1978) berichtet, daß kein Unterschied im Vorkommen bei Rüden und Hündinnen besteht.

Eigene Ergebnisse

Es wurden 2 cholangiozelluläre Karzinome, 1 Retikulumzellsarkom, 1 hepatozelluläres Adenom und 1 Fall mit nodulären Hyperplasien der Leber gefunden.

Das Alter dieser Tiere betrug 7.3 Jahre (4.4 - 9.4 J.). Die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose betrug 6.4 Jahre (2.7 - 8.7 J.).

Es waren 2 Rüden und 3 Hündinnen betroffen.

Diskussion

Vergleicht man die Altersverteilung der Tumoren der Leber im eigenen Material mit der Literatur, so liegt das durchschnittliche Alter mit 7.3 Jahren bzw. nur das durchschnittliche Alter der malignen Lebertumoren mit 8.6 Jahren unter den in der Literatur gemachten Angaben (TRIGO et al. 1982; STÜNZI u. LOTT-STOLZ, 1965; STROMBECK, 1978;

PATNAIK et al., 1980, 1981).

Nach GÖSSNER (1972) sind die reversibel postmitotischen Zellen der parenchymatösen Organe, wie der Leber, verhältnismäßig strahlenresistent.

Von bestrahlten Hunden liegen leider keine Informationen bezüglich einer Zunahme von Lebertumoren oder einer Latenzzeitverkürzung nach Bestrahlung vor. Bei den japanischen Atombombenopfern konnte keines von beiden beobachtet werden (BEEBE u. KATO, 1975).

Nach den eigenen Ergebnissen liegt zwar auch keine erhöhte Tumorzahl bei bestrahlten Hunden im Vergleich zu den Kontrollen vor, jedoch scheinen die Latenzzeiten durch Bestrahlung verkürzt zu sein.

Wie bei STROMBECK (1978) und MOULTON (1978) kann auch im eigenen Material keine Geschlechtsdisposition gefunden werden.

4.5.6. Latenzzeiten bei Tumoren des Pankreas (exokrin u. endokrin)

Literatur

Das Durchschnittsalter der Hunde mit Pankreastumoren wurde von PRIESTER (1974: 42 Fälle) mit 11 Jahren, von COTCHIN (1954 a+b) mit 8 Jahren, von STÜNZI u. LOTT-STOLZ (1965)

mit 9.1 Jahren und von KUSCH (1985) mit 9.26 Jahren (3 - 14 J.) angegeben.

Im verfügbaren Schrifttum wurde lediglich von KUSCH (1985) eine Dominanz der weiblichen Hunde (43) über die männlichen (21) angegeben, sonst wurden keine Erkenntnisse über eine eventuelle Geschlechtsdisposition publiziert.

Eigene Ergebnisse

Es wurde bei 1 Rüden im Alter von 8.6 Jahren ein Inselzellkarzinom gefunden

Die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose betrug 7.8 Jahre.

Diskussion

Da im eigenen Material nur 1 Pankreastumor vorkam, lassen sich keine Vergleiche mit Angaben in der Literatur ziehen. Aber dennoch liegt das gefundene Alter von 8.6 Jahren zwischen den Angaben von COTCHIN (1954 a+b) mit 8 Jahren auf der einen Seite und von STÜNZI u. LOTT-STOLZ (1965) mit 9.1 Jahren und von KUSCH (1985) mit 9.26 Jahren auf der anderen Seite.

4.5.7. Latenzzeiten bei Tumoren der Harnorgane

Literatur

Tumoren der Niere und der harnableitenden Wege kommen bei älteren Hunden ab 8 Jahren vor, obwohl sie auch bei dreijährigen Tieren beobachtet werden konnten (MOULTON, 1978). OSBORNE et al. (1968) geben das Durchschnittsalter mit 9.1 Jahren, KUSCH (1985) mit 9.07 Jahren an.

MOULTON (1978) vermutet, daß Rüden möglicherweise eine gewisse Neigung zu derartigen Tumoren zugesprochen werden kann und Hündinnen weniger oft Tumoren der Harnorgane bilden. Bei KUSCH (1985) sind Hündinnen mit Tumoren der harnableitenden Wege in der Überzahl, während Nierentumoren etwas häufiger bei Rüden als bei Hündinnen vorkommen.

OSBORNE et al. (1968) registriert keine Geschlechtsdisposition.

Eigene Ergebnisse

Es wurden 1 Interstitialzelltumor und 1 papilläres Zystadenom der Niere, sowie 4 Übergangszellkarzinome und 1 Adenom der Harnblase gefunden.

Das Alter dieser Tiere betrug 8.6 Jahre (6.3 - 13.7 J.). Die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose betrug 6.2 Jahre (3.4 - 9.2 J.).

Es waren 5 Rüden und 2 Hündinnen betroffen.

Diskussion

Bezüglich des Alters konnten im eigenen Material ähnliche Beobachtungen wie bei MOULTON (1978) und OSBORNE et al. (1968) gemacht werden. OSBORNE et al. (1968) und KUSCH (1985) gaben einen etwas höheren Altersdurchschnitt (9.1 und 9.07 J.) als im eigenen Resultat (8.6 J.) an.

Die Vermutung von MOULTON (1978), daß bei Tumoren der Harnorgane die männlichen Hunde dominieren, konnte bei den Tumoren der Niere bestätigt werden. Bei den Tumoren der harnableitenden Wege konnte bei 3 Rüden und 2 Hündinnen diese Vermutung nicht deutlich bestätigt werden.

4.5.8. Latenzzeiten bei Tumoren der männlichen Geschlechtsorgane

4.5.8.1. Hoden

Literatur

Von MOULTON (1978) wurde das Alter der an Hodentumoren gestorbenen Hunde mit 8 - 9 Jahren angegeben. Bei LIPOWITZ et al. (1973) waren es vor allem Hunde ab 7 Jahren, STÜNZI u. LOTT-STOLZ (1965) berichten von einem Durchschnittsalter von 10.7 Jahren, KUSCH (1985) von 10.8 Jahren, wobei nur 5

Rüden jünger als 7 Jahre waren.

Eigene Ergebnisse

Es wurden 6 Leydigzelltumoren, 3 Seminome und 2 Sertolizelltumoren gefunden.

Das Alter der Rüden betrug 9.1 Jahre (6.3 - 13.7 J.), die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose 6.8 Jahre (3.4 - 9.7 J.).

Diskussion

Die Rüden mit Hodentumoren waren im eigenen Untersuchungsgut etwa so alt (9.1 J.) wie bei MOULTON (1978) angegeben (8 - 9 J.). Nach STÜNZI u. LOTT-STOLZ (1965) und KUSCH (1985) wurden Hunde mit Hodentumoren allerdings älter (10.7 und 10.8 J.). Die Aussage von LIPOWITZ et al. (1973), daß Hodentumoren vor allem bei über siebenjährigen Hunden auftreten, wird durch unser eigenes Material nicht bestätigt, da von 11 Rüden 6 Tiere unter 7 Jahren waren.

Bei den untersuchten Hunden handelt es sich, bis auf 3 Seminome, um Tumoren der Leydig- und Sertolizellen. In allen untersuchten betroffenen Hoden wurden funktionstüchtige Spermien gefunden, obwohl gerade die vegetativ intermitotischen Zellen (wie Spermatogonien) zu den strahlenempfind-

lichsten Zellen zählen (GÖSSNER, 1972).

Bei bestrahlten Ratten wurden von BERDJIS (1964) und LIND-SAY et al. (1969) ein vierfacher Anstieg an Leydigzelltumoren im Vergleich zu unbestrahlten Ratten gefunden. Nach Meinung beider Autoren spielt die durch die Bestrahlung der Hoden bedingte hormonelle Imbalanz bei der Entstehung dieser Tumoren eine Rolle.

Die im eigenen Untersuchungsgut bei 6 Hunden unter 7 Jahren gefundenen Tumoren lassen zusätzlich auf eine strahlenbedingte Verkürzung der Latenzzeiten schließen.

4.5.8.2. Prostata

Literatur

Hunde mit Prostatatumoren wurden nach Auskunft von LEAV u. LING (1968) 10.1 Jahre, nach STÜNZI u. LOTT-STOLZ (1965) 9.7 Jahre, nach MOULTON (1978) 10 Jahre und nach KUSCH (1985) 10.6 Jahre (7 - 15 J.) alt.

Eigene Ergebnisse

Es wurden 1 Karzinom vom Transitionalzelltyp und 1 Adenom der Prostata gefunden.

Das Alter der betroffenen Tiere betrug 7.6 Jahre (7 - 8.3 J.), die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose 5.8 Jahre (5.5 - 6.2 J.)

Diskussion

Das Durchschnittsalter der Rüden mit Prostatatumoren lag mit 7.6 Jahren deutlich unter den Angaben im Schrifttum (LEAV u. LING, 1968; STÜNZI u. LOTT-STOLZ, 1965; MOULTON, 1978; KUSCH, 1985).

Die Tatsache, daß nur 2 Tumoren gefunden wurden, macht eine Interpretation der gefundenen Latenzzeiten schwierig.

Bei röntgenbestrahlten Mäusen fanden HIROSE et al. (1976) einen Inzidenzanstieg bei Prostatatumoren, der durch Verkürzungen der Zeitabstände zwischen den Strahlenfraktionen bedingt war.

Untersuchungen von BEAN et al. (1973) zur Häufigkeit und zu Latenzzeiten von Prostatakarzinomen bei bestrahlten und unbestrahlten Männern zeigten lediglich eine signifikante Beziehung der Inzidenzen zum Lebensalter. Es zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen der Strahlenbelastung und der Entstehung von Prostatakarzinomen.

Ob die hier gefundenen kurzen Latenzzeiten, im Vergleich zur Literatur, strahlenbedingt sind, muß auf Grund der zu geringen Anzahl offen gelassen werden.

4.5.9. Latenzzeiten bei Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane

4.5.9.1. Mamma

Literatur

Altersangaben finden sich in der Literatur zum einen hinsichtlich aller Mammageschwülste (benigne u. maligne Geschwülste) und zum anderen hinsichtlich der Altersverteilung der unterschiedlich klassifizierbaren Tumorgruppen u. -typen.

ELSE u. HANNANT (1979) gaben für Mammatumoren der Hündin als Durchschnittsalter 10 Jahre, MOULTON et al. (1970) 10.5 Jahre, MITCHELL et al. (1974) 8.8 Jahre, COHEN et al. (1974) 10.1 Jahre, KUSCH (1985) 10.86 Jahre und v. BOMHARD u. DREIACK (1977) 8.9 Jahre an. ESKENS (1983) gab für Träger eingesandter Mammatumoren oder -dysplasien 9.39 Jahre und für Sektionsfälle 11 Jahre an. Das Durchschnittsalter für Karzinome und maligne Mischtumoren liegt bei STÜNZI u. LOTT-STOLZ (1965) bei 11.1 Jahren, für maligne Mammatumoren bei FIDLER et al. (1967) bei 11.2 Jahren und bei MISDORP et al. (1972) für Adenokarzinome bei 11 Jahren. Dagegen liegt das Alter bei MITCHELL et al. (1974) für Adenome bei 7.9 Jahren und für Adenokarzinome bei 9.6 Jahren. Für benigne Mammatumoren geben FIDLER et al. (1967) einen Altersdurchschnitt von 10 Jahren an.

Nach Auswertungen von TAYLOR et al. (1976), durchgeführt an

einer Beaglekolonie, ist die Häufigkeitsrate benigner und maligner Mammatumoren bis zu einem Alter von 7 Jahren gering und zeigt bei 8 Jahren einen starken Anstieg.

Eigene Ergebnisse

Es wurden 4 Adenokarzinome, 4 maligne Mischtumoren, 2 benigne Mischtumoren und 3 Adenome der Mamma gefunden.

Die Hündinnen waren im Durchschnitt 9 Jahre (2.5 - 13.7 J.) alt.

Die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose betrug 4.1 Jahre (1.7 - 7.1 J.).

Diskussion

Das im eigenen Material bei Hündinnen mit Mammatumoren gefundene Durchschnittsalter von 9 Jahren ist fast identisch mit dem von MITCHELL et al. (1974) mit 8.8 und dem v. BOMHARD u. DREIACK (1977) mit 8.9 Jahren angegebenen Durchschnittsalter. Die eigenen Ergebnisse liegen dagegen unter denen von ELSE u. HANNANT (1979) mit 10 Jahren und COHEN et al. (1974) mit 10.1 Jahren. Die übrigen Autoren geben für alle Mammatumoren höhere Altersdurchschnittswerte an (MOULTON et al., 1970; KUSCH, 1985). ESKENS (1983) gab für Träger eingesandter Mammatumoren u. -dysplasien 9.39 Jahre

an. Da die eigenen Ergebnisse ebenfalls auf Tumoren basieren die nach dem Auftreten chirurgisch entfernt wurden, liegt der eigene Wert (9 J.) unter dem von ESKENS (1983).

Betrachtet man allerdings nur die malignen Mammatumoren, so ergibt sich im eigenen Material ein Durchschnittsalter von 8.2 Jahren. Dieser Wert weicht deutlich nach unten von dem für Karzinome und maligne Mischtumoren von STÜNZI u. LOTT-STOLZ (1965) angegebenen Durchschnittsalter von 11.1 Jahren ab. Auch FIDLER et al. (1967) geben für maligne Mammatumoren einen höheren Wert von 11.2 Jahren und MISDORP et al. (1972) für Adenokarzinome von 11 Jahren an. Dagegen liegen die eigenen Ergebnisse für benigne Tumoren mit 10.2 Jahren höher als z.B. bei MITCHELL et al. (1974), die für Adenome 7.9 Jahre angeben, sondern entsprechen denen von FIDLER et al. (1967) mit 10 Jahren.

Daten von bestrahlten Hunden bezüglich des Auftretens von Mammatumoren sind sehr gering. FRITZ et al. (1982) bestrahlte 267 Beagle mit 600 R oder 1400 R (^{60}Co -Bestrahlung) mit 5, 10, 17 oder 35 R/22 Stunden-Tag. Die Frequenz maligner Mammatumoren war bei bestrahlten und unbestrahlten Hunden gleich, aber die Tumoren traten bei bestrahlten Hunden in einem signifikant jüngeren Alter auf. Dies kann auch durch die eigenen Ergebnisse bestätigt werden.

Die Auswertungen von TAYLOR et al. (1976) können ebenfalls bestätigt werden, da von 13 Tumoren nur 2 bei Hündinnen

unter 7 Jahren und dagegen 7 bei Hündinnen zwischen 7 und 10 Jahren und 4 bei Hündinnen über 10 Jahren vorkamen.

4.5.9.2. Ovarien, Uterus und Zervix

Literatur

Das Alter der Hündinnen mit Neoplasmen der Geschlechtsorgane wurde von BRODEY u. ROSZEL (1967) mit 10.8 Jahren, von COTCHIN (1961) mit 8 - 9 Jahren und von KUSCH (1985) mit 9.7 Jahren angegeben. MOULTON (1978) meinte, daß derartige Tumoren oft in einem jüngeren als dem sogenannten „Krebsalter“ auftreten.

Eigene Ergebnisse

Es wurden ein Kollisionstumor des Ovars, bestehend aus einer adenomatoiden Komponente und einem Leiomyom und 1 Adenom der Ovarien; 1 Adenokarzinom, 1 Leiomyom und 1 endometrialer Polyp des Uterus und 1 Leiomyom der Zervix gefunden.

Das Alter dieser Hündinnen betrug im Durchschnitt 7.8 Jahre (5.6 - 13.5 J.), die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose 4.7 Jahre (1.6 - 7.3 J.).

Diskussion

Die eigenen Ergebnisse lagen mit 7.8 Jahren leicht unter dem von COTCHIN (1961) genannten Zeitraum und deutlich unter den Angaben von BRODEY u. ROSZEL (1967) und KUSCH (1985).

Die Meinung von MOULTON (1978), daß Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane oft in einem jüngeren als dem üblichen „Krebsalter“ auftreten, kann im eigenen Material bestätigt werden.

4.5.10. Latenzzeiten bei Tumoren des Nervensystems

Literatur

Bis auf die wenigen Tumoren bei jungen Tieren waren alle von Tumoren des Nervensystems betroffenen Tiere im mittleren Alter oder älter (MOULTON, 1978). In einer großen Untersuchungsserie bemerkte LUGINBÜHL (1968), daß 83 % der Hunde mit Tumoren des Nervensystems (zentral u. peripher) 5 Jahre oder älter und 50 % 9 Jahre oder älter waren. MOULTON (1978) fand keine signifikanten Geschlechtsunterschiede.

Eigene Ergebnisse

Es wurden 1 Neuroblastom des Gehirns bei einer Hündin und 1 malignes Neurinom des Plexus brachialis bei einem Rüden gefunden.

Das durchschnittliche Alter der Tiere betrug 11 Jahre (8.3 und 13.7 J.), die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose 3.9 Jahre (2.3 und 5.5 J.).

Diskussion

In Übereinstimmung mit MOULTON (1978) und LUGINBÜHL (1963) kann festgestellt werden, daß Tumoren des Nervensystems vorwiegend bei älteren Hunden vorkommen.

Über eine Geschlechtsdisposition kann aufgrund des geringen eigenen Materials keine Aussage getroffen werden.

4.5.11. Latenzzeiten bei Tumoren der Organe mit innerer Sekretion

4.5.11.1. Hypophyse

Literatur

CAPEN (1978) bemerkte zum Alter der Hunde mit Hypophysentumoren, daß vor allem erwachsene bis ältere Tiere betroffen seien. HOTTENDORF et al. (1966) schilderten einen Hypo-

physentumor bei einem 11jährigen Hund. Bei KUSCH (1985) betrug das Durchschnittsalter für Hunde mit Hypophysentumoren 9.75 Jahre.

Über eine Geschlechtsdisposition bei Hypophysentumoren wurde in der Literatur kein Hinweis gegeben (CAPEN, 1978). Bei KUSCH (1985) waren 3 Rüden und 1 Hündin betroffen.

Eigene Ergebnisse

Es wurden 2 Adenome der Hypophyse bei 2 Hündinnen gefunden. Das Alter der Tiere betrug im Durchschnitt 10.4 Jahre (7 u. 13.7 J.), die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose 4.1 Jahre (2.3 und 5.7 J.).

Diskussion

Das Durchschnittsalter der eigenen Fälle lag mit 10.4 Jahren etwas über dem von KUSCH (1985) mit 9.75 Jahren angegebenen. Somit kann die Aussage von CAPEN (1978) bestätigt werden, daß vor allem erwachsene bis ältere Tiere betroffen sind.

Im Gegensatz zu KUSCH (1985), bei der 3 Rüden und 1 Hündin betroffen waren, waren es im eigenen Material 2 Hündinnen.

4.5.11.2. Nebenniere

Literatur

Für die Nebennierentumoren wurde bislang keine Geschlechtsdisposition bekannt gegeben (CAPEN, 1978). Bei KUSCH (1985) standen 12 Rüden 22 Hündinnen gegenüber.

Hunde mit derartigen Tumoren waren erwachsen oder älter (CAPEN, 1978), nach HOWARD u. NIELSEN (1965) meist über 6 Jahre, nach KUSCH (1985) im Durchschnitt 10.1 Jahre alt.

Eigene Ergebnisse

Bei 3 Rüden und 1 Hündin wurden 4 Nebennierenrindenadenome gefunden.

Das durchschnittliche Alter dieser Tiere betrug zum Zeitpunkt der Tumordiagnose 8.2 Jahre (6.3 - 9.7 J.), die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose 6.5 Jahre (5.5 - 7.7 J.).

Diskussion

Die Aussagen von HOWARD u. NIELSEN (1965) und CAPEN (1978) bezüglich des Alters bei Tumoren der Nebenniere trafen für die eigenen Ergebnisse ebenfalls zu. Das angegebene Durchschnittsalter von 10.1 Jahren bei KUSCH (1985) liegt dagegen erheblich höher.

Im Gegensatz zu KUSCH (1985), bei der die weiblichen Tiere überwogen, betrug in den eigenen Fällen das Verhältnis von Rüden zu Hündinnen 3:1. Allerdings kann auf Grund der geringen Anzahl von nur 4 Fällen die Aussage von CAPEN (1978), der keine Geschlechtsdisposition gegeben sah, nicht bestätigt werden.

4.5.11.3. Schilddrüse

Literatur

Bezüglich des Alters von Hunden mit Tumoren der Schilddrüse wurden in der Literatur folgende Angaben gemacht:

Bei COTCHIN (1951) betrug das Durchschnittsalter 10.2 Jahre, bei BRODEY u. KELLY (1968) 9.6 Jahre, bei HOFFMANN (1973) 10 Jahre, bei LEAV et al. (1976) 9 Jahre, bei POSPISCHIL et al. (1980) 11.3 Jahre, bei BIRCHARD u. ROESEL (1981) 9.6 Jahre und bei KUSCH (1985) 10.74 Jahre.

Während beim Menschen mehr Frauen von Schilddrüsentumoren betroffen sind als Männer, hat man beim Tier bislang noch keine Unterschiede des Geschlechts beobachtet (CAPEN, 1978). KUSCH (1985) gibt in ihrer Dissertation für den Hund ein Verhältnis von 1.5 : 1 (männlich : weiblich) an.

Eigene Ergebnisse

Es wurden 6 follikuläre und 1 papilläres Karzinom sowie 1 zystisch-papilläres Adenom bei 8 Hunden gefunden.

Das Alter dieser Hunde betrug bei der Tumordiagnose im Durchschnitt 9.0 Jahre (6.1 - 13.7 J.), die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose 5.7 Jahre (3.4 - 8.7 J.).

Es waren 4 Rüden und 4 Hündinnen betroffen.

Diskussion

Die eigenen Ergebnisse für Tumoren der Schilddrüse gleichen mit 9.0 Jahren denen von LEAV et al. (1976) mit 9 Jahren. Dagegen liegen die Ergebnisse andere Autoren (COTCHIN, 1951; BRODEY u. KELLY, 1968; HOFFMANN, 1973; POSPISCHIL et al., 1980; BIRCHARD u. ROESEL 1981; KUSCH, 1985) deutlich über diesen beiden.

In den eigenen Untersuchungen waren zwar die Anzahl der Schilddrüsentumoren im Vergleich zu unbehandelten Referenzhunden, im Gegensatz zu bestrahlten Menschen (BEEBE u. KATO 1975), nicht erhöht, jedoch scheinen die Latenzzeiten durch die Bestrahlung verkürzt zu sein.

Von einer Geschlechtsdisposition kann bei den eigenen Ergebnissen (nur 8 Tiere: 4 männlich, 4 weiblich) im Einvernehmen mit CAPEN (1978) nicht gesprochen werden.

4.5.12. Latenzzeiten bei Tumoren der Haut und der Perianaldrüsen

Literatur

Hunde mit Hauttumoren wurden nach ESKENS (1983) durchschnittlich 9.28 Jahre alt. CONROY (1983) gab als Durchschnitt 8.6 Jahre und SEDLMEIER u. WEISS (1963) 8.9 Jahre an. Bei FRESE (1960) lag das Durchschnittsalter bei 7.3 Jahren, 1968 bei 8.2 Jahren, bei RAHKO (1968) und bei HOORENS u. THOONEN (1968) bei 6.95 Jahren und bei KUSCH (1985) bei 9.79 Jahren.

Tumoren der Perianaldrüsen wurden bei im Durchschnitt etwas älteren Hunden gefunden als die übrigen Hauttumoren. BRODEY (1970) nannte 11.3 Jahre, FRESE (1968) 9.9 Jahre und nach NIELSEN u. AFTOSMIS (1964) waren die Hunde zwischen 8 und 12 Jahren alt.

Mehr Rüden als Hündinnen erkrankten nach den Untersuchungen von SEDLMEIER u. WEISS (1963). Auch bei FRESE (1968), DORN et al. (1968) und KUSCH (1985) dominieren die männlichen Tiere. PRIESTER (1973) kommt dagegen zu dem Schluß, daß das relative Risiko einen Hauttumor zu entwickeln bei Hündinnen 1.5 x größer sei als für Rüden. Nach seinen Berechnungen ist dieser Unterschied signifikant.

99 % aller Zirkumanaldrüsentumoren treten nach Auskunft von BRODEY (1970) und FRESE (1968) bei Rüden auf.

Eigene Ergebnisse

Es wurden 3 Mastzelltumoren, 2 Plattenepithelkarzinome, 1 polymorphzelliges Sarkom, 7 Basalzelltumoren, 1 intrakutanes verhornendes Epitheliom, 2 Trichoepitheliome, 2 nekrotisierende u. verkalkende Epitheliome (Malherbe), 1 tumorähnliche senile Talgdrüsenhyperplasie, 1 Fibropapillom, 5 Fibrome, 1 Histiozytom, 1 Talgdrüsenadenom, 2 Zystadenome apokriner Schweißdrüsen, 1 Adenom hepatoider Perianaldrüsen, 1 Papillom, 1 Adenom der Meibomschen Drüsen, 3 kutane fibröse Polypen, 3 Epidermiszysten und 3 Dermoidzysten gefunden.

Das Alter dieser Tiere betrug im Durchschnitt 8.2 Jahre (3.3 - 13.7 J.), die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose 5.9 Jahre (1.6 - 9.2 J.).

Es waren 23 Rüden und 18 Hündinnen betroffen.

Diskussion

Mit 8.2 Jahren entsprach das Durchschnittsalter der Hunde mit Tumoren der Haut dem von FRESE (1968) angegebenen. Die Angaben von RAHKO (1968), HOORENS u. THOONEN (1968) und FRESE (1960) liegen dagegen niedriger. Die Angaben der übrigen Autoren (ESKENS, 1983; CONROY, 1983; SEDLMEIER u. WEISS, 1963; KUSCH, 1985) sind höher als die eigenen Werte. In Übereinstimmung mit FRESE (1968), SEDLMEIER u. WEISS (1963), DORN et al. (1968) und KUSCH (1985) überwiegen die

männlichen Tumorträger. Dagegen kommt PRIESTER (1973) zu dem Ergebnis, daß das relative Hauttumorrisiko bei Hündinnen 1.5 x größer sei als für Hunde insgesamt.

4.5.13. Latenzzeiten bei Tumoren des Brust- und Bauchfelles

Literatur

Das Alter der Hunde mit Tumoren der Pleura u. des Peritoneums wurde von LOUPAL (1982) mit 7.9 Jahren (4 - 12 J.), von HARBISON u. GODLESKI (1983) mit 10 Jahren (7 - 15 J.) und von KUSCH (1985) mit 9 Jahren (5 - 14 J.) angegeben. Nach LOUPAL (1982) und KUSCH (1985) dominieren die Rüden. HARBISON u. GODLESKI (1982) fanden beide Geschlechter gleich oft erkrankt.

Eigene Ergebnisse

Es wurden 1 malignes Mesotheliom des Bauchfells und 1 benignes Mesotheliom des Brustfelles gefunden.

Das Durchschnittsalter der Tiere betrug 6.9 Jahre (6.3 + 7.4 J.), die Zeit zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose 5.4 Jahre (5.3 + 5.5 J.).

Es waren 1 Rüde und 1 Hündin betroffen.

Diskussion

Mit 6.3 und 7.4 Jahren lag das Alter bei den eigenen Fällen in den von LOUPAL (1982), HARBISON u. GODLESKI (1983) und KUSCH (1985) angegebenen Altersspannen.

Bei insgesamt nur 2 Fällen kann jedoch über eine mögliche Geschlechtsdisposition keine Aussage gemacht werden.

4.5.14. Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Latenzzeiten der meisten Tumoren bei den untersuchten Hunden mit den in der Literatur gefundenen übereinstimmen.

Allerdings bestehen bei einigen Organsystemen doch deutliche Unterschiede zur Literatur.

Tumoren des Blutgefäßsystems treten bei den eigenen Versuchshunden nach Bestrahlung früher auf als in der Literatur beschrieben und scheinen strahleninduziert zu sein.

Auch bei Tumoren der Leber und der Hoden scheinen die Latenzzeiten durch Bestrahlung verkürzt zu sein.

Ob auch die, im Vergleich zur Literatur, kürzeren Latenzzeiten bei Prostatakarzinomen strahlenbedingt sind, muß auf Grund der zu geringen Anzahl, offen gelassen werden.

Maligne Mammatumoren treten bei bestrahlten Hunden ebenfalls in einem jüngeren Alter auf, als bei unbestrahlten Hunden.

Das Gleiche gilt bei den eigenen Untersuchungen für Schilddrüsentumoren.

Die deutlichsten Unterschiede treten bei Lungentumoren und deren Vorstufen auf. Hier liegen die Latenzzeiten der Tumoren der Versuchshunde sehr weit unter den in der Literatur angegebenen.

4.6. Einfluß des Hundalters zum Zeitpunkt der Bestrahlung auf die Tumorgenese

Literatur

Nach BOICE u. FRAUMENI (1984) ist das Alter bei Bestrahlung der vielleicht wichtigste Kofaktor, der das durch die Bestrahlung bedingte Krebsrisiko erhöht.

Einige Tatsachen scheinen nach DEEG et al. (1980) darauf hinzuweisen, daß das Risiko zur Entstehung eines Tumors nach Bestrahlung und anschließender Knochenmarktransplantation mit zunehmendem Hundalter ansteigt.

Dagegen haben mehrere Untersucher sowohl bei Mäusen, als auch bei Ratten mit zunehmendem Alter eine abnehmende Sensitivität bezüglich des karzinogenen Einflusses der Bestrahlung beschrieben (NAS-NCR, 1980).

Da die Überwachung bestrahlter Populationen bisher unvollständig ist, können nach BOICE u. FRAUMENI (1984) jedoch keine generellen Aussagen gemacht werden.

Eigene Ergebnisse

Es ist schwierig aus den eigenen Untersuchungsdaten einen Einfluß des Hundalters zum Zeitpunkt der Bestrahlung auf die Tumorgenese abzuleiten.

Aus Tabelle 17 ist ersichtlich, daß von 57 Tumorträgern 15 Hunde bei Bestrahlung nicht älter als 12 Monate waren und bei 25 Hunden das Alter zwischen 12 und 24 Monaten alt lag. Lediglich 8 Hunde waren bei Bestrahlung älter als 3 Jahre. Ein Hund war 60 Monate und einer 94 Monate alt. Bei 3 Tieren lag das Alter zwischen 121 und 132 Monaten und bei 2 Hunden zwischen 133 und 148 Monaten.

Als weitere Schwierigkeit bei der Interpretation der Ergebnisse kommt hinzu, daß diese 57 Tumorträger verschiedene Bestrahlungsdosen und Knochenmark unterschiedlicher Herkunft (autologes und allogenes KM) erhielten.

In Tabelle 17 werden die Tumorträger nach erhaltener Bestrahlungsdosis und Art des transplantierten Knochenmarks gestaffelt und in den verschiedenen Altersstufen (12-Monats-Intervalle) nach Anzahl, Dignität des Tumors und Tumorzahl pro Tier geordnet, aufgeführt.

Aus den Zahlen dieser Tabelle 17 ist ersichtlich, daß man lediglich in der Gruppe 1 (10 Gy, autologes KM) „junge“ mit „alten“ Hunden vergleichen kann.

Als „junge“ Hunde gelten alle Tiere, denen bis zu einem Alter von 24 Monaten ($n = 8$) Knochenmark transplantiert wurde. Alle übrigen Hunde dieser Gruppe, die bei Transplantation 60 Monate alt und älter waren, werden als „alte“ Hunde bezeichnet ($n = 8$).

Betrachtet man nun in dieser Gruppe 1 die jeweiligen Tumor-

Tab. 17: Anzahl der Tumorträger in den verschiedenen Altersstufen, aufgeführt nach erhaltener Strahlendosis und reinfundiertem Knochenmark

Alter bei Bestrahlung in Monaten	Anzahl Tumorträger	Maligne Tumoren	Tumor/Tiere	Benigne Tumoren	Tumor/Tiere	Tumorartige Veränderungen	Tumor/Tiere
<u>1. 10 Gy, autologes KM</u>							
- 12	2	3	1.5	5	2.5	1	0.5
13 - 24	6	4	0.7	2	0.3	-	-
49 - 60	1	-	-	1	1.0	-	-
85 - 96	1	2	2.0	-	-	-	-
97 - 108	1	-	-	2	2.0	-	-
121 - 132	3	2	0.7	5	1.7	-	-
133 - 148	2	3	1.5	5	2.5	-	-
<u>2. 10 Gy, allogenenes KM</u>							
- 12	6	13	2.1	9	0.75	5	0.42
13 - 24	1	1	1.0	1	1.0	3	3.0
<u>3. 13.3 Gy, autologes KM</u>							
13 - 24	1	1	1.0	4	4.0	2	2.0
<u>4. 20 Gy, autologes KM</u>							
- 12	4	6	1.5	5	1.25	3	0.75
13 - 24	5	4	0.8	8	1.6	2	0.4
25 - 36	4	6	1.5	5	1.25	1	0.25
<u>5. 20 Gy, allogenenes KM</u>							
- 12	1	3	3.0	1	1.0	1	1.0
<u>6. 25 Gy, autologes KM</u>							
- 12	1	-	-	1	1.0	-	-
13 - 24	12	13	1.1	7	0.6	2	0.2
25 - 36	4	4	4.0	3	0.75	1	0.25
<u>7. 30 Gy, autologes KM</u>							
- 12	1	3	3.0	1	1.0	1	1.0

zahlen pro Tier für maligne und benigne Tumoren und für die tumorartigen Veränderungen, so schwanken diese Werte jeweils zwischen 0.7 und 2.0 Tumoren pro Tier für maligne Tumoren, zwischen 0.3 und 2.5 Tumoren pro Tier für benigne Tumoren und liegen für tumorartige Veränderungen bei 0.5 Tumoren pro Tier.

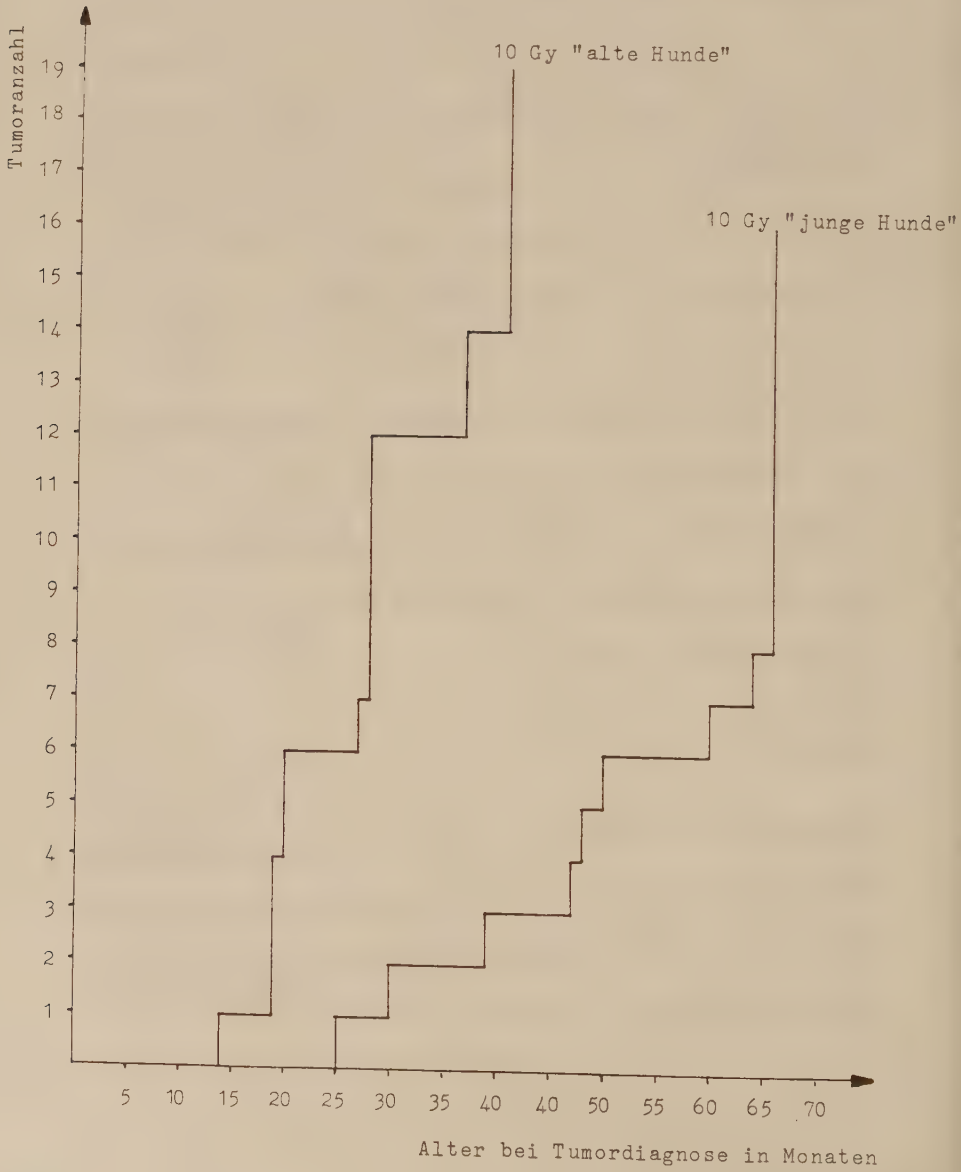
Aus diesen Zahlen ist ersichtlich, daß auch bei Hunden, die in einem höheren Alter bestrahlt wurden, im eigenen Untersuchungsgut nicht mit einer höheren Anzahl an Tumoren gerechnet werden muß, als bei Hunden die in einem jüngerem Alter bestrahlt wurden.

Betrachtet man dagegen die Zeitspannen zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose bei „jungen“ und „alten“ Chimären (Gruppe 1, 10 Gy, autologes KM) (Abb. 35), so wird deutlich, daß bei Hunden, die in einem höheren Alter bestrahlt wurden, Tumoren deutlich früher nach Bestrahlung auftreten als bei „jungen“ Hunden.

Diskussion

Im Gegensatz zu DEEG et al. (1980) ist im eigenen Untersuchungsgut das Risiko zur Entstehung eines Tumors nach Bestrahlung und anschließender Knochenmarktransplantation bei Hunden, die in einem höheren Alter bestrahlt wurden, nicht höher als bei Hunden die jung bestrahlt wurden. Allerdings

Abb. 35: Abhängigkeit des Hundealters zum Zeitpunkt der
Bestrahlung auf die Tumorgenese



kann auf der anderen Seite in den eigenen Untersuchungen auch nicht von einer abnehmenden Sensitivität in höherem Alter, wie bei Mäusen und Ratten beschrieben (NAS-NCR, 1980), gesprochen werden.

Unterschiede bestehen allerdings hinsichtlich der Intervalle zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose bei „jungen“ und „alten“ Hunden. Bei Hunden, die in einem höheren Lebensalter bestrahlt wurden, traten Tumoren deutlich früher nach Bestrahlung auf, als bei Hunden, die in einem jüngeren Alter bestrahlt wurden. Ob diese Tatsache durch die vorhergehende Bestrahlung bedingt ist, oder ob es sich hierbei um spontane Tumoren im sogenannten tumorfähigen (höherem) Alter handelt, die auch ohne Bestrahlung zu diesem Zeitpunkt aufgetreten wären, muß offen gelassen werden.

5. Zusammenfassung

1. Im Literaturteil der Arbeit wird ein kurzer Überblick über die Strahlenkarzinogenese und über Auswirkungen der Fraktionierung und Protrahierung von Bestrahlung gegeben. Des weiteren werden stichpunktartig die möglichen Anwendungen der Knochenmarktransplantation aufgeführt. Der übrige Teil des Literaturabschnittes befaßt sich mit Ganzkörperbestrahlung und deren Auswirkungen beim Menschen, Hund und Affen.

2. Die eigenen Untersuchungen wurden an 175 Hunden aus der Zucht der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH (GSF) in München, Neuherberg, durchgeführt. Als Kontrollhunde dienten 73 Hunde aus der Zucht der GSF und 147 Hunde aus den Sektionsjournalen der Veterinärpathologischen Institute der Ludwig-Maximilians Universität München (81 Tiere) und der Justus Liebig Universität Gießen (66 Tiere). Den Versuchshunden wurde zuerst Knochenmark entnommen, dann wurden die Hunde mit unterschiedlichen Bestrahlungsdosen und Dosisleistungen (5 Gy-30 Gy, 4.1 und 46 mGy/min) mit ^{60}Co -Gamma-Strahlung bestrahlt. Danach wurde ihnen ihr eigenes (autologes) oder fremdes (allogenes) Knochenmark reinfundiert.

In der vorliegenden Arbeit wurden nur Hunde, die die Kno-

chenmarktransplantation mindestens 6 Monate und länger überlebten (sog. Langzeitüberleber), hinsichtlich der Entstehung von Tumoren untersucht.

Die bestrahlten Hunde wurden unter gleichen Bedingungen gehalten. Tiere die starben, oder auf Grund schwerer Krankheiten euthanasiert werden mußten, wurden seziert, die dabei gefundenen Neoplasien histologisch untersucht und nach der WHO-Klassifizierung für Tumoren der Haustiere eingeteilt.

Eine spezielle Tumorthherapie wurde bei keinem Hund durchgeführt.

3. Von den insgesamt 175 Langzeitüberlebenden (autolog und allogenen transplantierte Hunde) bekamen 57 Tiere einen oder mehrere Tumoren oder tumorartige Veränderungen, zusammen 157, das entspricht 32.6 % der Versuchstiere.

Dagegen wurden bei 220 Kontrollhunden nur 41 Tumorträger gefunden, dies entspricht 18.6 % der Kontrollhunde.

Somit traten nach Bestrahlung signifikant mehr Tumorträger auf als bei unbehandelten Hunden ($p < 0.01$).

Weiterhin wird aus den eigenen Untersuchungen ersichtlich, daß sowohl das Risiko einen malignen, als auch einen benignen Tumor zu entwickeln, bei Versuchshunden nach Ganzkörperbestrahlung und anschließender Knochenmarktransplantation höher ist, als bei unbehandelten Kontrolltieren.

Bei den bestrahlten Hunden erreichte die Zahl der Tumoren fast 3 Jahre früher den höchsten Stand als bei den Kontrollhunden.

4. Beim Vergleich des Tumorspektrums ganzkörperbestrahlter Hunde und unbehandelter Referenzhunde bestehen zwischen Strahlenchimären und Kontrollen Unterschiede:

a. Bei den Versuchshunden wurde eine hohe Anzahl benigner Hauttumoren gefunden, bei den Kontrollen nicht.

b. Maligne und benigne Tumoren der Verdauungsorgane traten häufiger bei Versuchs- als bei Kontrollhunden auf.

c. Maligne und benigne Tumoren des Blutgefäßsystems traten bei Versuchshunden häufiger auf als bei Kontrollen, benigne wurden nur bei bestrahlten Hunden gefunden.

d. Maligne Tumoren des Hämopoetischen Systems traten bei Strahlenchimären und Kontrollen gleich häufig auf.

e. Maligne Tumoren des Nervensystems traten nur bei Versuchshunden auf, benigne nur bei Referenzhunden.

f. Maligne Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane traten bei Chimären und Kontrollen gleich häufig auf.

5. Bei der Untersuchung der Zeitspannen zwischen Bestrahlungsgesamtdosis und Tumordiagnose ergab sich folgendes:

a. Hunde, die mit 24 Gy bestrahlt wurden, zeigten früher maligne und benigne Tumoren und tumorartige Veränderungen als Hunde, die mit 20 Gy bestrahlt wurden.

b. Die Zeiten zwischen Bestrahlung und Tumordiagnose bei Hunden, die eine Gesamtdosis von 10 Gy erhielten, waren nicht, wie erwartet, länger als bei 20 Gy, sondern zum Teil sogar kürzer als bei einer Gesamtdosis von 24 Gy.

6. Bei der Untersuchung des Einflusses der Strahlendosis auf die Inzidenz von Tumoren und tumorartigen Veränderungen zeigte sich, daß mit steigender Dosis die Anzahl an Tumorträgern zunimmt.

7. Hunde, denen allogenes Knochenmark transplantiert wurde, hatten insgesamt bei allen Neoplasien und insbesondere bei malignen Tumoren eine höhere Tumorzahl pro Tier als Hunde, denen nach Bestrahlung autologes Knochenmark reinfundiert wurde.

8. Durch eine gleichmäßige Verteilung der Bestrahlung in kleine Einzelfractionen über einen größeren Bestrahlungszeitraum (7 Tage), ergab sich bei gleicher Gesamtdosis ein Absinken der Anzahl an Tumorträgern.

9. Die Latenzzeiten zwischen Geburt und Tumordiagnose bei bestrahlten Versuchshunden stimmen bei den meisten Tumoren mit den in der Literatur gefundenen Angaben überein. Allerdings bestehen bei Tumoren einiger Organsysteme deut-

liche Unterschiede:

a. Tumoren des Blutgefäßsystems der Leber und der Hoden traten bei bestrahlten Hunden früher auf als bei Kontrollhunden.

b. Maligne Mammatumoren und Schilddrüsentumoren traten bei bestrahlten Hunden in einem jüngeren Alter auf als bei Kontrollen.

c. Bei Lungentumoren und deren Vorstufen (tumorlets) lagen die Latenzzeiten bei bestrahlten Hunden sehr weit unter den in der Literatur gemachten Angaben.

10. Es besteht kein Unterschied bezüglich der Anzahl an auftretenden Tumoren zwischen Hunden, die in einem früheren Lebensalter und solchen, die erst in einem höheren Alter bestrahlt wurden.

Bei Hunden, die in einem höheren Alter bestrahlt wurden, traten die Tumoren allerdings deutlich früher nach Bestrahlung auf, als bei Hunden, die als junge Tiere bestrahlt wurden.

6. Summary

Investigation of Tumour Incidence after Whole-Body Irradiation and Bone Marrow Transplantation in Long-Term Survivor Beagle Dogs

1. The bibliographical section of the thesis includes a short review of radiation carcinogenesis and the effects of fractionation and protraction of irradiation, and a list of possible applications of bone-marrow transplantation. The rest of this section is concerned with whole-body irradiation and its effects in humans, dogs, and apes.

2. The investigations were performed on 175 dogs from the breeding colony in the Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH (GSF) in Munich/Neuherberg. 73 Dogs from the GSF colony and 147 dogs from the autopsy archives of the Veterinärpathologischen Institute der Ludwig-Maximilians Universität Munich (81 animals) and the Justus Liebig Universität Gießen (66 animals) were used as controls.

Experimental animals were treated by removal of bone-marrow followed by irradiation with different doses and dose-rates (5 Gy - 30 Gy, 4.1 and 46 mGy/min) from a ^{60}Co -Gamma irradiation source. The dogs were subsequently implanted with own (autologous) or spender (allogeneic) bone-marrow. In the present study dogs which survived the bone-marrow transplantation for at least 6 months were investigated with regard to the development of tumours.

All irradiated dogs were maintained under the same conditions. Animals which died or were killed because of serious disease were autopsied and any tumours discovered investigated histologically and classified according to the WHO classification of tumours in domestic animals.

Tumour therapy as such was not performed on any of the dogs.

3. A total of 157 tumours or tumour-like lesions, developed in 57 of the 175 long-term survivors (autologous and allogeneic transplanted dogs), i.e. 32.8 % of experimental animals. In contrast only 41 of 220 control dogs, 18.6 % of the total, developed tumours. Thus significantly more animals developed tumours following irradiation ($p < 0.01$).

In addition the results show that the risk for development of both malignant and benign tumours is higher in the experimental animals treated by whole-body irradiation followed by bone-marrow transplantation, than in the untreated controls. The number of tumours attained a maximum almost three years earlier in the treated dogs than in control dogs.

4. The following differences were found in the tumour spectrum in whole-body irradiated chimaera dogs and untreated controls:

- a. A large number of benign skin tumours were found in treated animals but not in controls.
- b. Malignant and benign tumours of the digestive tract were more common in treated dogs than in controls.

c. Malignant vascular tumours were more common in treated dogs than in controls, benign tumours of the vascular system were only observed in treated dogs.

d. Malignant tumours of the haematopoietic system were equally common in treated dogs and controls.

e. Malignant tumours of the nervous system only developed in treated dogs, benign tumours only in controls.

f. Malignant tumours of the female genital tract were equally common in treated and control dogs.

5. The following results were obtained from investigations of the time between total irradiation dose and tumour diagnosis:

a. Dogs irradiated with 24 Gy developed malignant and benign tumours and tumor-like lesions earlier than dogs irradiated with 20 Gy.

b. Contrary to expectation the time between irradiation and tumour diagnosis in dogs exposed to 10 Gy was less than That in dogs exposed to 20 Gy and in some cases less than that in dogs exposed to 24 Gy.

6. Investigation of the influence of radiation dose on tumour incidence and tumour-like lesions, showed that the number of tumour-bearing animals increased with dose.

7. Dogs transplanted with allogeneic bone-marrow developed more tumours per animal, both total tumours and in particular malignant tumours, than dogs transplanted with autologous bone-marrow.

8. Even distribution of the irradiation in small single fractions over a longer time (7 days), resulted in a lower number of tumour-bearing animals than did single application of the same total dose.

9. The latency time between birth and tumour diagnosis in treated animals was consistent with that given in the literature for the majority of tumour types. However clear differences were found for tumours of certain organs:

a. Vascular, liver and testicular tumours appeared to have shorter latency times following irradiation.

b. Malignant mammary tumours and thyroid gland tumours appeared in younger dogs after irradiation.

c. The latency times for lung tumours and their precursors (tumorlets) in irradiated dogs were considerably shorter than reported in the literature.

10. The total number of tumours which developed was not affected by the age at which dogs were irradiated. However in dogs irradiated later in life the tumours appeared at shorter times after irradiation than in younger dogs.

6. Literatur

- ALPER, T.; HOWARD, A.; KIEFER, J.(1969): Radiobiological terminology. *Nature* 224, 625-626.
- ANDERSEN, A.C.(1965): The Effects of X-Irradiation on Work Capacity and Longevity of the Dog.
Atomic Energy Commission Research and Development Report UC-48, Biology and Medicine, TID 4500(38th Ed.)
- ANDERSEN, A.C.; ROSENBLATT, L.S.(1969):The Effects of Whole Body X-Irradiation on the Median Lifespan of Female Dogs (Beagles). *Radiat. Res.* 39, 177-200.
- ARCHER, V.E.; WAGONER, J.K.(1973):Lung cancer among uranium miners in the United States. *Health Phys.* 25, 351-371.
- ARCHER, V.E.(1977): Occupational exposure to radiation as a cancer hazard. *Cancer* 39, 1802-1806.
- BÄCKGREN, A.W.(1965): Lymphatic leukosis in dogs.
Acta vet. Scand. 6, suppl. 1, 1-29.
- BAIR, W.J.(1986): Experimental carcinogenesis in the respiratory tract. In A.C. UPTON, R.E. ALBERT, F.J. BURNS und R.E. SHORE: Radiation carcinogenesis. 151-168;
Elsevier Science Publishing Co., Inc.; New York.
- BARAL, E.; LARSSON, L.E.; MATTSSON, B.(1977): Breast cancer following irradiation of the breast. *Cancer* 40, 2905-2910.
- BEAN, M.A.; YATANI, R.; LIN, P.J.(1973):Prostatic carcinoma at autopsy in Hiroshima and Nagasaki Japanese. *Cancer* 32, 498-506.
- BEEBE, G.W.; ISHIDA, M.; JABLON, S.(1962): Studies of the mortality of A-bomb survivors. 1. Plan of study and mortality in the medical subsample (Selection I), 1950-1958. *Radiat Res.* 16, 253-280.
- BEEBE, G.W.; KATO, H.; LAND, C.E.(1971): Studies of the mortality of A-bomb survivors. 4. Mortality and radiation dose, 1950-1966. *Radiat. Res.* 48, 613-649.
- BEEBE, G.W.; KATO, H.(1975): Cancers other than leukemia. *J. Radiat. Res.* 16 (Suppl.), 97-107.
- BEEBE, G.W.; KATO, H.; LAND, C.E.(1978): Studies of the mortality of A-bomb survivors. 6. Mortality and radiation dose, 1950- 1974. *Radiat. Res.* 75, 138-201.

- BEEBE, G.W.; KATO, H.; LAND, C.E.(1978): Studies of the mortality of A-bomb survivors. 6. Mortality and radiation dose, 1950-1974. *Radiat. Res.* 75, 138-201.
- BEGEMANN, H.(1986): *Klinische Hämatologie*. Thieme Verlag - Stuttgart.
- v. BEKKUM, D.W.(1975): Mechanisms of radiation carcinogenesis. In: *Radiation Research: Biomedical, Chemical and Physical Perspectives*, eds. O.F. Nygaard, H.I. Adler, W.K. Sinclair, 886-894, New York - Academic Press.
- v. BEKKUM, D.W.(1978): The Rhesus Monkey as a preclinical model for bone marrow transplantation. *Transplantation Proceedings*, Vol. X, No. 1, 39-41
- v. BEKKUM, D.W.; LÖWENBERG, B.(1985): *Bone Marrow Transplantation. Biological Mechanisms and Clinical Practice*. Marcel Dekker, Inc., New York/Basel.
- BENJAMIN, S.A.; LEE, A.C.; ANGLETON, G.M.; SAUNDERS, W.J.; MILLER, G.K.; WILLIAMS, J.S.; BREWSTER, R.D.; LONG, R.J.(1986): Neoplasms in young dogs after perinatal irradiation. *JNCI*, Vol. 77, No. 2, 563-571.
- BERDJIS, C.C.(1964): Testicular tumors in normal and irradiated rats. *Oncologia*, 17, 197-220.
- BERG, J.; WINGFIELD, W.E.(1985): Pericardial Effusion in the Dog. *J. Amer. Hosp. Assoc.* 20 (5), 721-730.150
- BERGONIE, J.; TRIBONDEAU, L.(1906): De quelques résultats de la radiothérapie et essai de fixation d'une technique rationnelle. *C. R. Acad. Sci.* 143, 983-985.
- BEVERIGE, W.J.B.; SOBIN, L.H.(1976): Bulletin of the World Health Organization. International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals Vol 50 No.1-2 pp. 1-136 and Vol. 53 No. 2-3 pp. 137-304.
- BINGEL, S.; BRODEY, S.R.; ALLEN, H.L.; RISER, W.H.(1974): Haemangiosarcoma of bone in the dog. *J. Small Anim. Pract.* 15, 303-322.
- BIRCHARD, S.J.; RÖSEL, O.F.(1981): Neoplasms of the thyroid gland in the dog. 16 cases. *J. Amer. Animal Hosp. Assoc.* 17, 369-372.
- BODENBERGER, U.; KOLB, H.J.; RIEDER, J.; NETZEL, E.; SCHÄFFER, E.; KOLB, H.; THIERFELDER, S.(1980): Fractionated total body irradiation and autologous bone marrow transplantation in dogs: Hemopoetic recovery after various marrow cell doses. *Exp. Hemat.*, Vol.8, No. 4, 384-394.

- BODENBERGER, U.(1981): Autologe Stammzelltransplantation nach hochdosierter Ganzkörperbestrahlung bei Hunden-Einfluß der Zellzahl und des Fraktionierungsschemas. Vet. Diss. München.
- BOICE, J.D.; ROSENSTEIN, M.; TROUT, D.E.(1978): Estimation of breast doses and breast cancer risk associated with repeated fluoroscopic examinations of women with tuberculosis. Radiat. Res. 73, 373-390.
- BOICE, J.D.; FRAUMENI, J.F.(1984): Progress in Cancer Research and Therapy, Volume 26 - Radiation carcinogenesis. Epidemiology and biological significance; Raven Press - New York
- v. BOMHARD, D.; DREIACK, J.(1977): Statistische Erhebungen über Mammatumoren bei Hündinnen. Kltier. Prax. 18, 25-32.
- BOREK, C.(1976): In vitro cell transformation by low doses of X-irradiation and neutrons. In: Biology of Radiation Carcinogenesis, eds. J.M. Yuhas, R.W. Tennant, J.D. Regan, 309-326. Raven Press - New York.
- BRODEY, R.S.(1960): A clinical and pathological study of 130 neoplasms of the mouth and the pharynx of the dog. Amer. J. Vet. Res. 21, 787-812.
- BRODEY, R.S.; ROSZEL, J.F.(1967): Neoplasms of the canine uterus, vagina and vulva. J. Amer. Vet. Med. Assoc. 151, 1294-1307.
- BRODEY, R.S.; KELLY, D.F.(1968): Thyroid-neoplasms in the dog. Cancer 22, 406-416.
- BRODEY, R.S.(1970): Canine and feline neoplasia. Adv. Vet. Sci. Comp. Med. 14, 309-354.
- BROERSE, J.J.; HOLLANDER, C.F.; v. ZWIETEN, M.J.(1981): Tumor induction in Rhesus monkeys after total body irradiation with x-rays and fission neutrons. Int. J. Radiat. Biol., 40, No. 6, 671-676.
- BROERSE, J.J.; v. BEKKUM, D.W.; HOLLANDER, C.F.; DAVIDS, J.A.G.(1978): Mortality of monkeys after exposure to fission neutrons and the effect of autologous bone marrow transplantation. Int. J. Radiat. Biol., 34, No. 3, 253-264.
- BROWN, J.M.(1976): Linearity versus non-linearity of dose response for radiation carcinogenesis. Health Phys. 31 231-245.

- BROWN, J.M.(1977): The shape of the dose-response curve for radiation carcinogenesis. Extrapolation to low doses. *Radiat. Res.* 71, 34-50.
- v. BROZOWSKY, I.(1962): Zum Vorkommen, zur Lokalisation und pathologischen Anatomie des Karzinoms im Verdauungstrakt des Hundes. *Vet. Diss. Gießen.*
- BUCKNER, C.D.; STORB, R.; DILLINGHAM, L.A.; THOMAS, E.D. (1970): Low temperature preservation of monkey marrow in dimethyl-sulphoxide. *Cryobiology* 7, 136-140.
- BURKHARD, R.(1970): Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen. Springer Verlag -Berlin/Heidelberg/New York.
- CANELLOS, G.P.; De VITA, V.T.; ARSENEAU, J.C.; WHANG-PENG, J.; JOHNSON, R.E.C.(1975): Second malignancies complicating Hodgkin's disease in remission. *Lancet* 1, 947-949, 1294.
- CAPEN, C.(1978): Tumors of the Endocrine Glands. In Tumors in Domestic Animals, 2nd Ed., ed. by J. E. MOULTON, University of California Press, Berkely-Los Angeles-London, 372-429.
- CAVENESS, W.F.; CARSTEN, A.L.(1978): Late effects of whole brain irradiation within the therapeutic range. In: Proceedings of the Symposium on Late Biological Effects of Ionizing Radiation. (Vienna: International Atomic Energy Agency) Vol.II, 221-239.
- CHAPMAN, W.L.; ALLEN, J.R.(1968): Multiple Neoplasia in a Rhesus Monkey, *Macaca mulatta*. *Path. vet.* 5, 342-352.
- COHEN, D.; BOOTH, S.; SUSSMAN, O.(1959): An epidemiological study of canine lymphoma and its public health Significance. *Amer. J. Vet. Res.* 20, 1026-1031.
- COHEN, D.; BRODEY, A.S.; CHEN, S.M.(1964): Epidemiologic aspects of oral and pharyngeal neoplasms of the dog. *Amer. J. Vet. Res.* 25, 1776-1779.
- COHEN, D.; REIF, J.S.; BRODEY, R.S.; KEISER, H.(1974): Epidemiological analysis of the most prevalent sites and types of canine neoplasia observed in a veterinary hospital. *Cancer Res.* 34, 28-59.
- CONRAD, R.A.; DOBYNS, B.M.; SUTOW, W.W.(1970): Thyroid neoplasia as a late effect of exposure to radioactive iodine in fallout. *J. Amer. Med. Assoc.* 214, 316-324.

- CONROY, J.(1983): Canine skin tumors. J. Amer. Animal Hosp. Assoc. 19, 91-114.
- COTCHIN, E.(1951): Neoplasms in small animals. Vet. Rec. 63, 67-72.
- COTCHIN, E.(1954 a): Neoplasia in the dog. Vet Rec. 66, 879-885.
- COTCHIN, E.(1954 b): Further observation in neoplasia in dogs. Brit. Vet. J. 110, 218-230, 274-286.
- COTCHIN, E.(1961): Canine ovarian neoplasms. Res. Vet. Sci. 2, 133-142.
- COURT BROWN, W.M.; DOLL, R.(1957): Leukemia and aplastic anemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. Med. Res. Counc. Spec. Rep.(London), 295, 1-135.
- COURT BROWN, W.M.; DOLL, R.(1965): Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. Br. Med. J. 2, 1327-1332.
- CRONKITE, E.P.; BOND, V.P.(1960): Radiation Injury in Man. Ed.: C.C. THOMAS, Springfield, Ill., 161-187.
- DE BOER, H.(1969): Primäre Lungentumoren bei Hund und Katze Vet Diss. München.
- DEEG, J.; STORB, R.; PRENTICE, R.; FRITZ, T.E.; WEIDEN, P.L SALE, G.E.; GRAHAM, T.C.; THOMAS, E.D.(1980): Increased Cancer Risk in Canine Radiation Chimeras. Blood Vol.55 No. 2, 178-189.
- DEEG, H.J.; STORB, R.; WEIDEN, P.L.; SCHUMACHER, D.; SHULMAN, H.; GRAHAM, T.; THOMAS, E.D.(1981): High-Dose Total-Body Irradiation and Autologous Marrow Reconstitution in Dogs; Dose-Rate-Related Acute Toxicity and Fractionation-Dependent Long-Term Survival. Radiat. Res. 88, 385-391.
- DEEG, H.J.; PRENTICE, R.; FRITZ, T.E.; SALE, G.E.; LOMBARD, L.S.; THOMAS, E.D.; STORB, R.(1983): Increased Incidence of Malignant Tumors in Dogs after Total Body Irradiation and Marrow Transplantation. Int. J. Radiat Oncology Biol. Phys. Vol.9, 1505-1511.
- DORN, C.R.; TAYLOR, D.O.N.; HIBBARD, H.H.(1967): Epizootiologic Characteristics of Canine and Feline Leukemia and Lymphoma. Amer. J. Vet. Res. 28, 993-1001.

- DORN, C.R.; TAYLOR, D.O.N.; SCHNEIDER, R.; HIBBARD, H.H.; KLAUBER, M.R.(1968): Survey of animal neoplasia in Alameda and Contra Costa counties California. J. Nat. Cancer Inst. 40, 307-318.
- ELKIND, M.M.; SUTTON, H.(1960): Radiation response of mammalian cells grown in culture: 1. repair of x-ray damage in surviving chinese hamster cells. Radiat.Res. 13, 556-539.
- ELSE, R.W.; HANNANT, D.(1979): Some epidemiological aspects of mammary neoplasia in the bitch. Vet. Rec. 104, No. 14, 296-304.
- ESKENS, U.(1983): Statistische Untersuchungen über nach den Empfehlungen der WHO klassifizierte Geschwülste des Hundes unter besonderer Berücksichtigung der Mamma- u. Hauttumoren. Vet. Diss. Gießen.
- FAVUS, M.J.; SCHNEIDER, A.B.; STACHURA, M.E.(1976): Thyroid cancer occurring as a late consequence of head-and-neck irradiation. Evaluation of 1056 patients. N. Engl. J. Med. 294, 1019-1025.
- FIDLER, I.J.; ABT, D.A.; BRODEY, R.S.(1967): The biological behavior of canine mammary neoplasms. J.Amer.Vet.Med. Assoc. 151, 1311-1318.
- FIEDLER, H. (1975): Ein Beitrag zur Häufigkeit der Tumoren des Hundes unter besonderer Berücksichtigung der Haut- und Mammatumoren. Vet. Diss. München.
- FLOERSHEIM, G.L.; STORB, R.(1974): Knochenmarktransplantation bei aplastischen Anämien und akuten Leukämien. Schweiz. med. Wschr. 104, 3-10.
- FRESE, K.(1960): Beitrag zur Häufigkeit der Hauttumoren des Hundes. Vet. Diss. Gießen.
- FRESE, K.(1968): Statistische Erhebungen über Hautgeschwülste bei Haustieren. Zbl. Vet. med. 15 A, 448-456.
- v. FRIEBEN, A.(1902): Demonstration eines Canceroid des rechten Handrückens, das sich nach lang dauernder Einwirkung von Röntgenstrahlen entwickelt hatte. Fortschr. d. Röntgenstr. 6, 106.
- FRITZ, T.E.; LOMBARD, L.S.; DOYLE, D.E.; TOLLE, D.V.; POOLE C.M.; SEED, T.M.(1982): Late pathologic effects of protracted ⁶⁰Co irradiation of beagles. Radiat. Res. (abstr.) 91, 412-413.

- FURTH, J.(1975): Hormones as etiologial agents in neo-
plasia. In: Cancer: A Comprehensive Treatise, Vol.I,
ed. F.F. Becker, pp. 75-120, Plenum Press - New York.
- GEISEL, O.; KUSCH, S.; KLEIN, H.(1986): Vorkommen, Primär-
sitz und Metastasierungsmuster des Hämangioendotheli-
oms beim Hund. Tierärztl. Praxis 14, 389-395.
- GEYER, S.; SCHÄFFER, E.H.(1979): Beitrag zur Laparoskopie
und Biopsie des Hundepankreas. Tierärztl. Praxis 7,
367-377
- GOULD, M.N.(1984): Radiation Initiation of Carcinogenesis
in Vivo: A Rare or Common Cellular Event. In: BOICE,
J.D.; FRAUMENI, J.F.(1984):Progress in Cancer Research
and Therapy, Vol. 26 - Radiation Carcinogenesis.
Epidemiology and Biological Significance; Raven Press
New York, 347-358.
- GÖSSNER, W.(1972): Grundlagen und allgemeine pathologische
Anatomie der Strahlenschäden (Referat). Verh. Dtsch.
Ges. Path. 56, 168-187.
- HAGER, E.B.; MANNICK, J.A.; THOMAS, E.D.; FERREBEE, J.W.
(1961): Dogs That Survive "Lethal" Exposures to
Radiation. Radiat. Res. 14, 192-205.
- HARBISON, M.L.; GODLESKI, J.J.(1983): Malignant Meso-
thelioma in Urban Dogs. Vet. Path. 20, 531-540.
- HAYMAKER, W.; RUBINSTEIN, L.J.; MIQUEL, J.(1972): Brain
Tumors in Irradiated Monkeys. Acta neuropath. 20,
267-277.
- HEMPELMAN, L.H.(1968): Risk of thyroid neoplasms after
irradiation in childhood. Science 160, 163-169.
- HEMPELMAN, L.H.; HALL, W.J.; PHILLIPS, M.; COOPER, R.A.;
AMES, W.R.(1975): Neoplasms in persons treated with X-
rays in infancy: fourth survey in 20 years. J.Natl.
Cancer Inst. 55, 519-530.
- HIROSE, F.; WATANABE, H.; TAKEICHI, N.; TAKIZARWA, S.(1976)
Development of adenocarcinoma of the prostate in JCR
mice locally irradiated with x-rays. Gann 67, 407-411.
- HIRSCH, V.M.; JACOBSEN, J.; MILLS, J.H.L.(1981): A retro-
spective study of canine haemangiosarcoma and its
association with acanthosis. Can vet. J. 22, 152-155.

- HOFFMANN, P.(1973): Die mesenchymalen und gemischt epithelial-mesenchymalen Schilddrüsentumoren des Hundes. Ein Versuch zur Klassifikation. Vet. Diss. München.
- HOORENS, J.; THOONEN, H.(1968): Skin tumours in dogs. Vlaamsal diegeneeskundig Tijdschrift 37, 231-244, 245-256.
- HOTTENDORF, G.H.; NIELSEN, S.W.; LIEBERMANN, L.L.(1966): Acidophil Adenoma of the Pituitary Gland and other Neoplasms in a Boxer. J. Amer. Vet. Med. Assoc. 148 1046-1050.
- HOWARD, E.B.; NIELSEN, S.W.(1965): Neoplasia of the Boxer Dog. Amer. J. Vet. Res. 26, 1121-1131.
- HUBBARD, G.B.; WOOD, D.H.(1984): Glomangiomas in Four Irradiated Macaca mulatta. Vet. Pathol. 21, 609-610.
- HUG, O.; KELLERER, A.; ZUPPINGER, A.(1966): Der Zeitfaktor; in: Handbuch der medizinischen Radiologie II/1, 271-354.Hrsg.: ALEXANDER, T.; DAHLE, W.D.; Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York.
- ISHIDA, M.; JABLON, S (1964): JNII-ABCC Life-Span Study, Hiroshima and Nagasaki. Report 4. Mortality in A-bomb survivors by age cohorts, 1950-1959. Atomic Bomb Casualty Commission Technical Report No. 14.
- JABLON, S.; ISHIDA, M.; BEEBE, G.W.(1964): Studies of the mortality in A-bomb survivors. 2. Mortality in Selections I and II, 1950-1959. Radiat. Res. 21, 423-445.
- JABLON, S.; ISHIDA, M.; YAMASAKI, M.(1965): Studies of the mortality of A-bomb survivors. 3. Description of the sample and mortality, 1950-1960. Radiat. Res. 25, 25-52.
- JABLON, S.; KATO, H.(1972): Studies of the mortality of A-bomb survivors. 5. Radiation dose and mortality, 1950-1970. Radiat. Res. 50, 649-698.
- JABLON, S.(1975): The late effects of acute external exposure to ionizing radiation in man. In: Radiation Research: Biomedical, Chemical and Physical Perspectives, eds. O.F. NYGAARD, H.I. ADLER, and W.K. SINCLAIR, 132-145, Academic Press - New York.
- JARRETT, W.F.H.; CRIGHTON, G.W. and DALTON, R.G.(1966): Leukemia and Lymphosarcoma in Animals and Man. Vet. Rec. 79, 693-699.

- KATO, H.; SCHULL, W.J.(1982): Studies of the mortality of A-bomb survivors. 7. Mortality, 1950-1978: Part I. Cancer mortality. Radiat. Res. 90, 395-432.
- KATO, H.; BROWN, C.C.; HOEL, D.G.; SCHULL, W.J.(1982): Studies of the mortality of A-bomb survivors. 7. Mortality, 1950-1978: Part II. Mortality from causes other than cancer and mortality in early entrants. Radiat. Res. 91, 243-264.
- KELLERER, A.M.; ROSSI, H.H.(1975): Biophysical aspects of radiation carcinogenesis. In: Cancer: A Comprehensive Treatise, Vol. I, ed. F.F. Becker, 405-439, Plenum Press - New York.
- KENT, S.P.; PICKERING, J.E.(1958): Neoplasms in monkeys (Macaca mulatta): Spontaneous and irradiation induced. Cancer 11, 138-147.
- KENT, S.P.(1960): Spontaneous and induced malignant neoplasms in monkeys. Am. NY. Acad. Sci. 85, 819-827.
- KIRK, J.H.; CASEY, H.W.; TRAYNOR, J.E.(1972): Summary of Latent Effects in Long Term Survivors of Whole Body Irradiation in Primates. Life Science and Space Res. X - Akademie Verlag-Berlin.
- KITT, T.(1982): Lehrbuch der allgemeinen Pathologie für Tierärzte und Studenten der Tiermedizin. Enke Verlag - Stuttgart, 103-104.
- KLEIN, G.(1975): Mechanisms of carcinogenesis. In: Radiat. Research: Biomedical, Chemical and Physical Perspectives, eds. O.F. Nygaard, H.I. Adler, W.K. Sinclair, pp. 869-878, Academic Press - New York.
- KLEINE, L.J.; ZOOK, B.; MUNSON, T.O.(1970): Primary Cardia Haemangiosarcomas in Dogs. J. Amer. Vet. med. Assoc. 157, 326-337.
- KOLB, H.J.; BODENBERGER, U.; GEYER, S.; HOLLER, E.; SCHÄFFER E.; KOLB, H.; NETZEL, B.; THIERFELDER, S.(1981): Total body irradiation regimes before bone marrow transplantation in dogs. In: Bone marrow transplantation in Europe Vol II, proceedings of the fifth european symposium on bone marrow transplantation, Courchevel, Savoie, France, March 16.-18., 1981. Editors: TOURANIE J.L.; GLUCKMAN, E.; GRISCELLI, C.; Excerpta Media, Amsterdam/Oxford/ Princeton.

- KOLB, H.J.; RIEDER, J.; BODENBERGER, U.; NETZEL, E.; SCHÄFFER, E.; KOLB, H.; THIERFELDER, S. and the Munich Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation(1979): Dose rate and dose fractionation studies in total body irradiation of dogs. *Path.Biol.* 27, Nr.6, 370-372.
- KOLB, H.J.; BODENBERGER, U.; GEYER, S.; HOLLER, E.; SCHÄFFER E.; KOLB, H.; GÖSSNER, W.; HOCHHÄUSER, E.; THIERFELDER S.(1982):Acute and delayed toxicity of various regimes of whole body irradiation in dogs protected by autologous marrow infusion: Preliminary results. In: Late effects after therapeutic whole-body irradiation;EULEP Symposium 27.u.28.8.1981; Commission of the European Communities Report EUR 8070 EN, 59-70.
- KRAUSSER, K.(1985): Neoplasien des Magens beim Hund. *Dt. Tierärztl. Wschr.* 92, 48-49.
- KRIEG, K.(1964): Darmsarkome bei Tieren. *Zbl. Vet. med.* 11, 151-162.
- KRIKORIAN, J.G.; BURKE, J.S.; ROSENBERG, S.A.; KAPLAN, H.S. (1978): Occurence of non-Hodgkin lymphoma after therapy for Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 300, 452-458.
- KRUPP, J.H.(1976): Nine-Year Mortality Experience in Proton-Exposed Macaca mulatta. *Radiat. Res.* 67, 244-251.
- KUSCH, S.(1985): Erhebungen über das Vorkommen bösartiger Blastome beim Hund anhand der Sektionsstatistik des Institutes für Tierpathologie, München 1970-1984. *Vet. Diss. München.*
- LANDES, C.; v. SANDERSLEBEN, J.(1985): Primäre Neoplasien und Schleimhauthyperplasien im Magen des Hundes. *Tierärztl. Praxis, Suppl.* 1, 139-158.
- LEAV, J.; LING, G.V.(1968): Adenocarcinoma of the Canine Prostate. *Cancer* 22, 1329-1345.
- LEAV, J.; SCHILLER, A.L.; RIJNBERK, A.; LEGG, M.A.; der KINDEREM, P.J.(1976): Adenomas and Carcinomas of the Canine and Feline Thyreoid. *Amer. J. Path.* 83, 61-84.
- LEISEGANG, M.(1958): Das Darmkarzinom des Hundes. *Mh. Vet. med.* 13, Nr. 18, 552-553.
- LI, F.P.; CASSADY, J.R.; JAFFE, N.(1975): Risk of second tumors in survivors of childhood cancer. *Cancer* 35, 1230-1235.

- LINDSAY, S.; NICHOLAS, C.W.; SHELIN, G.E.; CHAIKOFF, K.
(1969): Leydig-cell tumors in rat testes subjected to
low doses x-irradiation. Radiat. Res. 40, 366-378.
- LINGEMANN, Ch.; GARNER, F.M.; TAYLOR, D.O.N.(1971):
Spontaneous Gastric Adenomas of Dogs.
J. Nat. Cancer Inst. 47, 137-153.
- LIPOWITZ, A.J.; SCHWARTZ, A.; WILSON, G.P.; EBERT, J.W.
(1973): Testicular Neoplasia and Concomitant Clinical
Changes in the Dog. J. Amer. Vet. Med. Assoc. 163,
1364-1368.
- LOTT-STOLZ, G.(1979): Endotheliosarkom beim Hund: Rassespe-
zifische Unterschiede. Schw. Arch. Tierhk. 121, 643-
648.
- LOUPAL, G.(1982): Occurrence of mesotheliomas in dogs
Zbl. Vet. med. 29, 538-546.
- LUGINBÜHL, H.; FRANKHAUSER, R.; MC GRATH, J.T.(1963):
Spontaneous neoplasms of the nervous system in
animals. Prog. Neural. Surg. 3, 85-164.
- MARIE, P.; CLUNET, J.; ROULOT-LAPOINTE, G.(1910): Con-
tribution à l'étude du développement des tumeurs
malignes sur les ulcères de roentgen. Bull. Assoc.
Franc. Etude Cancer 3, 404-426.
- MARIE, P.; CLUNET, J.; RAULOT-LAPOINTE, G.(1912): Nou-
veau cas de tumeur maligne provoquée par une radio-
dermite expérimentale chez le rat blanc. Bull. Assoc.
Franc. Etude Cancer 5, 125-135.
- MARSHALL, J.H.; GROER, P.G.(1977): A theory of the induction
of bone cancer by alpha radiation. Radiat. Res. 71,
149-192.
- Mc CLURE, H.M.(1975): Neoplasia in Rhesus monkeys. The
Rhesus monkey, management, reproduction and pathology.
Vol. II, ed. G.H. Bourne, 369-392, Academic Press -
New York.
- MEIER, H.(1957a): Neoplastic Diseases of the Hematopoietic
Systems in the Dog. Zbl.Vet.med. 4, 633-688.
- MEIER, H.(1957b): Clinicopathological aspects of blood
vascular tumors. North Amer. Vet. 38, 55-60.

- MILLER, J.A.; MILLER, E.C.(1975): Chemical and radiation carcinogenesis in man and experimental animals. In: Radiation Research: Biomedical, Chemical and Physical Perspectives, eds. O.F. Nygaard, H.I. Adler, W.K. Sinclair, 158-168, Academic Press - New York.
- MISDORP, W.; COTCHIN, E.; HAMPE, J.F.; JABARA, A.G.; v. SANDERSLEBEN, J.(1972): Canine malignant mammary tumours. II. Adenocarcinomas, solid carcinomas and spindle cell carcinomas. Vet. Path. 9, No. 6, 447-470.
- MITCHELL, L.; IGLESIA, F.A. de la; WENHOFF, M.S.; v.DREUMEL, A.A.; LUMP, G.(1974): Mammary tumours in dogs: Survey of clinical and pathological characteristics. Can. Vet. Jour. 15, No. 5, 131-138.
- MODAN, B.; BAIDATZ, D.; MART, H.; STEINITZ, R.; LEVIN, S.G. (1974): Radiation-induced head and neck tumours. Lancet 1, 277-279.
- MOLE, R.H.(1975): Carcinogenesis by ionizing radiation and lessons for other pollutants. In: Radiation Research: Biomedical, Chemical and Physical Perspectives, eds. O.F. Nygaard, H.I. Adler, W.K. Sinclair, pp. 860-868, Academic Press - New York.
- MORIYAMA, I.M.; KATO, H.(1973): JNIIH-ABCC Life-Span Study. Report 7. Mortality experience of A-bomb survivors, 1970-1972 Atomic Bomb Casualty Commission Technical Report No.15
- MOULTON, J.E.; TAYLOR, D.O.N.; DORN, C.R.; ANDERSEN, A.C. (1970): Canine mammary tumours. Path. Vet. 7, No. 4, 289-320.
- MOULTON, J.E.(1978): Tumors in domestic animals. Berkeley California USA. Univ. of Calif. Press, 2nd. edition.
- MURRAY, M.; ROBINSON, P.B.; McKEATING, F.J.; BAKER, G.J.; LAUDER, J.M.(1972): Primary Gastric Neoplasia in the Dog. A clinico-pathological study. Vet. Rec. 91, 474-479.
- NAS-NCR.(1972): The Effects on Populations to Low Levels of Ionizing Radiation. Report of the Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. Washington, D.C. National Academy of Sciences-National Research Council.

- NAS-NCR (1980): The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Report of the Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. Washington D.C., National Academy of Sciences - National Research Council.
- NIELSEN, H.; HORAVA, A.(1960): Primary pulmonary tumors of the dog. A report of 16 cases. Amer. J. Vet. Res. 21, 813-830.
- NIELSEN, S.W.; AFTOSMIS, J.(1964): Canine perianal gland tumors. J. Amer. Vet. Med. Assoc. 144, 127-135.
- OSBORNE, C.A.; LOW, D.G.; PERMAN, V.; BARNES, D.M.(1968): Neoplasms of the canine and feline urinary bladders: Etiologic factors, occurrence, and pathologic features Amer. J. Vet. Res. 29, 2041-2055.
- OKSANEN, A.(1978): Haemangiosarcoma in dogs. J. Comp. Path. 88, 585-595.
- PARK, W.W.(1980): The Histology of Borderline Cancer. Springer-Verlag Berlin/Heidelberg/New York, 386.
- PATNAIK, A.K.; HURRIT, A.T.; LIEBERMANN, P.H.(1980): Canine hepatic neoplasms. Vet. Path. 17, 553-564.
- PATNAIK, A.K.; LIEBERMANN, P.H.; HURRIT, A.T.; JOHNSON, G.F (1981): Canine hepatic neoplasia. Vet. Path. 18, 427-438, 445-453.
- PEARSON, G.A.; HEAD, K.W.(1976): Malignant haemangioendothelioma in the dog. J. Small Anim. Pract. 17, 737-745.
- PICHLMAYR, R.(1981): Transplantationschirurgie. Springer Verlag - Berlin/Heidelberg/New York, 1061-1079.
- POCHIN, E.E.(1976): Radiology now. Malignancies following low radiation exposures in man. Br. J. Radiol. 49, 577-579.
- POSPISCHIL, A.; HÄNICHEN, I.; v. BOMHARD, D. (1980): Ultrastrukturelle Untersuchungen an Schilddrüsen-Tumoren beim Hund. Schweiz. Arch. Tierhk. 122, 233-246.
- PRESTON, D.L.; KATO, H.; KOPECKY, K.J.; FUJITA, S.(1987): Studies of the mortality of A-bomb survivors. 8. Cancer mortality, 1950-1982. Radiat. Res. 111, 151-178.
- PRIESTER, W.A.(1967): Canine Lymphoma; relative risk in the boxer breed. J. Nat. Cancer Inst. 39, 833-945.

- PRIESTER, W.A.(1973): Skin tumors in domestic animals Data from 12 United States and Canadian colleges of Veterinary medicine. J. Nat. Cancer Inst. 50, 457-466.
- PRIESTER, W.A.(1974): Pankreatic Islet Cell tumors in domestic animals. (Data from 11 Colleges of Vet.med. in USA/Kanada). J. Nat. Cancer Inst. 53, 227-229.
- PUCK, T.T.; MARCUS, P.J.(1956): Action of x-rays on mammalian cells. J.Exp.Med. 103, 653-666.
- RADMAN, M.(1975): SOS repair hypothesis: Phenomenology of an inducible DNA repair which is accompanied by mutagenesis. In: Molecular Mechanisms for Repair of DNA, eds. P.C. HANAWALT and R.B. Setlow, pt. A, 355-367. New York: Plenum Press.
- RAHKO, T.(1968): A statistical study on the tumors of dogs. Acta vet. Scand. 9, 328-349.
- RATANEN, J.(1977): DNA repair mechanism. In: Second International Course in Industrial Toxicology, 8-13, August 1977, 162-176. Helsinki: Institute of Occupational Health.
- RON, E.; MODAN, B.(1980): Benign and malignant thyroid neoplasms after childhood irradiation for tinea capitis. J. Natl. Cancer Inst. 65, 7-11.
- ROSSI, H.H.; KELLERER, A.M.(1974): The validity of risk estimates of leukemia incidence based on Japanese data Radiat. Res. 58, 131-140.
- v.SANDERSLEBEN, J.(1961): Die Leukosen und Retikulosen beim Hund. Arch. Exp. Vet. med. 15, 620-685; 687-770.
- v.SANDERSLEBEN, J.; SCHÄFFER, E.; WEIßE, J.(1973): Erkrankungs- und Todesursachen des alternden Hundes aus der Sicht der Sektionsstatistik. Kleintierpraxis 18, 25-32
- SEDLMEIER, H.; DAHME, E.(1958): Morphologie und Histogenese des Lungenkarzinoms bei Fleischfressern. Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 71, 416- 421.
- SEDLMEIER, H.; WEISS, E.(1963): Hauttumoren bei Hund und Katze. Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 76, 181-185.
- SETLOW, R.B.; HART, R.W.(1975): Direct evidence that damage DNA results in neoplastic transformation-A fish story. In Radiat. Res.: Biomedical, Chemical and Physical Perspectives, eds.: O.F. NYGAARD, H.I. ADLER, and W.K. SINCLAIR, 879-884. New York: Academic Press.

- SHORE, R.E.; HEMPELMAN, L.H.; KOWALUK, E.(1977): Breast neoplasms in women treated with x-rays for acute postpartum mastitis. *J. Natl. Cancer Inst.* 59, 813-822.
- SMITH, P.G.; DOLL, R.(1978): Age-and time-dependent changes in the rates of radiation-induced cancers in patients with ankylosing spondylitis following a single course of x-ray treatment. In: *Late Biological Effects of Ionizing Radiation*, Vol. I, Vienna: International Atomic Energy Agency, 205-218.
- SCHÄFER, U.W.; SCHMIDT, C.G.(1975): Konservierung von Stammzellen. *Z. Krebsforsch.* 83, 285-291.
- SCHÄFFER, E.; SCHIEFER, B.(1968): Incidence and Typ of Canine Rectal Carcinomas. *J. Small Animal Pract.* 9 491-496.
- SCHNEIDER, A.B.; FAVUS, M.J.; STACHURA, M.E.; ARNOLD, J.; ARNOLD, M.J.; FROHMAN, L.A.(1978): Incidence, prevalence and characteristics of radiation-induced thyroid tumors. *Am. J. Med.* 64, 243-252.
- SCHNEIDER, R.(1983): Comparison of age and sex specific incidence rate pattern of leukemia complex in the cat and the dog. *J. Nat. Cancer Inst.* 70 (5), 971-977.
- STANNARD, A.A.; PULLEY, B.(1978): Tumors of the skin and soft tissue. in MOULTON (1978): *Tumors in domestic animals*. Berkeley California USA. Univ. of California Press, 2nd ed., 16-74.
- STORB, R.(1977): Total - Body Irradiation and Marrow Transplantation; *Transplantation Proceedings* Vol. 9 - No.1,
- STORER, J.B.(1975): Radiation carcinogenesis. In: *Cancer: A Comprehensive Treatise*, Vol. I, ed. F.F. Becker, 453-483, Plenum press - New York.
- STROMBECK, D.R.(1978): Clinicopathologic features of primary and metastatic neoplastic disease of the liver in the dog. *J. Amer. Vet. Med. Assoc.* 173, 267-269.
- STÜNZI, H.; RUSTERHOLZ, P.(1958): Zur Klinik und pathologischen Anatomie des Tonsillenkarzinoms beim Hund. *Schweiz. Arch. Tierhk.* 100, 271-277.
- STÜNZI, H.; LOTT-STOLZ, G.(1965): Gedanken zur Krebsstatistik beim Hund. *Mh. Vet. Med.* 20, 793-794.

- STÜNZI, H.(1971): Das epidermoide Lungenkarzinom des Hundes als Vergleichsobjekt für das Raucherkarzinom des Menschen. Schweiz. Arch. Tierhk. 113, 311-318.
- STÜNZI, H.(1970): Sinn und Unsinn der Krebsstatistik beim Hund. Schweiz. Arch. Tierhk. 112, 420-427.
- STÜNZI, H.; WEISS, E.(1982): Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin. Verlag P. Paray-Berlin/Hamburg, 35-38.
- TAYLOR, G.N.; SHABESTARI, L.; WILLIAMS, J.; MAYA, C.W.; ANGUS, W.; McFARLAND, S.(1976): Mammary neoplasia in a closed Beagle colony. Cancer Res. 36, No. 8, 2740-2743.
- TEMPEL, K.H.(1983): Radiologie für Veterinärmediziner. Enke Verlag - Stuttgart.
- THIERFELDER, S.; RODT, H.; KOLB, H.J.(1980): Immunobiology of Bone Marrow Transplantation. Springer Verlag - Berlin/Heidelberg/New York.
- TODOROFF, R.J.; BRODEY, R.S.(1979): Oral and pharyngeal neoplasia in the dog. J. Amer. Vet. Med. Assoc. 175, 567-571.
- TRIGO, F.J.; THOMPSON, H.; BREEZE, R.G.; NASH, A.S.(1982): The pathology of liver tumors in the dog. J.Comp.Path. 92, 21-93.
- UNSCEAR.(1962): Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation to the General Assembly. Official Records: 17th Session, Suppl. 16 (A/5216). New York: United Nations.
- UNSCEAR.(1972): Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation to the General Assembly, with Annexes. Ionizing Radiation: Levels and Effects. 27th Session, Suppl. 25, Vol. I+II (A 8725) New York: United Nations.
- UNSCEAR.(1977): Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation to the General Assembly, with Annexes. Sources and Effects of Ionizing Radiation (sales no. E.77.IX,1), New York: United Nations.
- UNSCEAR (1986): Genetic and Somatic Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1986 Report to the General Assembly, with Annexes; United Nations-New York.

- UPTON, A.C.(1975): Physical carcinogenesis: Radiation - history and sources, in: BECKER, F.F. - Cancer: A Comprehensive Treatise Vol.1, 387-403; Plenum Press, New York
- UPTON, A.C.(1975): The interplay of viruses and radiation in carcinogenesis. In: Radiat. Res.: Biomedical, Chemical and Physical Perspectives, eds. O.F. NYGAARD, H.I. ADLER, and W.K. SINCLAIR, 895-908. New York: Academic Press.
- UPTON, A.C.(1977): Radiological effects of low doses. Implication for radiological protection. Radiat. Res. 71, 51-74.
- VALERIO, M.; LANDON, J.C.; INNES, J.R.M.(1968): Neoplastic Diseases in Simians. J. Nat. Cancer Inst. 40, 751-756
- WALLER, T.; RUBARTH, S.(1967): Haemangioendothelioma in domestic animals. Acta vet. Scand. 8, 234-261.
- WEIBE, J.(1967): Übersicht über die wichtigsten Todes- bzw. Erkrankungsursachen des Hundes im Zeitraum von 15 Jahren. Vet. Diss. Gießen.

Lebenslauf

07.10.1959	als Sohn des kaufmänn. Angestellten Carl-Ernst Barz und seiner Frau Ruth Barz, geb. Kaes, in Bramsche geboren
1966-1970	Besuch der St. Bartholomäus-Volksschule in Nürnberg
1970-1979	Besuch des Descartes-Gymnasiums in Neuburg an der Donau
27.06.1979	Abitur am Descartes-Gymnasium in Neuburg
01.07.1979- 30.06.1981	Wehrdienst als Zeitsoldat bei der Luftwaffe am Fliegerhorst in Neuburg an der Donau
WS 1981/82- WS 1986/87	Studium der Veterinärmedizin an der Ludwig Maximilians Universität München
27.11.1986	Zeugnis der Tierärztlichen Prüfung
23.01.1987	Erhalt der Approbation als Tierarzt
März 1987	Beginn der Anfertigung der hier vorliegenden Arbeit im Institut für Pathologie der GSF in München, Neuherberg
Januar 1987- März 1988	Tätigkeit als Praxisvertreter und als Mitarbeiter in verschiedenen tierärztlichen Praxen
seit April 1988	Niederlassung als praktizierender Tierarzt und Übernahme einer Tierarztpraxis in Burgheim

Danksagung

Ich möchte all denen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation wissenschaftlich und technisch unterstützt haben.

Meinen aufrichtigen Dank möchte ich Herrn Dr. Ekkehard Schäffer aussprechen, der mir das Thema dieser Arbeit überließ und mir unter Ermöglichung hervorragender Arbeitsbedingungen immer mit helfendem Rat zur Seite stand.

Dank auch Herrn Professor Dr. W. Gössner und Herrn Professor Dr. A. Luz für ihre hilfreichen Ratschläge. Bei Herrn Professor Dr. W. Hermanns bedanke ich mich für die Übernahme des Themas dieser Arbeit an seinem Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Bei Frau Dipl. Phys. E. Hochhäuser darf ich mich für die tatkräftige Unterstützung bei allen Fragen, die die durchgeführte Bestrahlung betrafen, bei Frau M. Biskup für die technische Arbeit an den histologischen Schnittpräparaten und bei Herrn G. Goddeng für die fotografische Arbeit herzlich bedanken.

